

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

### 1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

Diasev  
800 mg  
filmom obložene tablete  
*sevelamer*

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 800 mg sevelamer karbonata.

Pomoćne supstance sa poznatim djelovanjem:

Jedna filmom obložena tableta sadrži 286,25 mg laktoze monohidrata.

Za kompletan popis pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Ovalne, bijele do bjeličaste filmom obložene tablete (20mm x 7mm) bez diobene linije, sa utisnutom oznakom 'SVL' na jednoj strani.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Diasev je indiciran za kontrolu hiperfosfatemije kod odraslih bolesnika koji su na hemodijalizi ili peritonealnoj dijalizi.

Diasev je indiciran i za kontrolu hiperfosfatemije kod odraslih bolesnika s hroničnom bubrežnom bolešću (HBB) koji nisu na dijalizi, a kod kojih je serumski fosfor  $\geq 1,78$  mmol/l.

Diasev se treba primjenjivati u sklopu multiterapijskog pristupa koji može uključivati dodatno uzimanje kalcija i 1,25-dihidroksi vitamina D<sub>3</sub> ili nekog od njegovih analoga kako bi se kontrolisao razvoj bubrežne osteodistrofije.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### Doziranje

##### Početna doza

Preporučena početna doza sevelamer karbonata je 2,4 g ili 4,8 g na dan, ovisno o kliničkim potrebama i nivou serumskog fosfora. Diasev se mora uzimati tri puta na dan uz obrok.

Nivo serumskog fosfora kod bolesnika	Ukupna dnevna doza sevelamer karbonata koju treba uzeti raspoređenu uz 3 obroka na dan
1,78 - 2,42 mmol/l (5,5 - 7,5 mg/dl)	2,4 g*
>2,42 mmol/l (>7,5 mg/dl)	4,8 g*

\*uz naknadnu titraciju, vidjeti dio „Titracija i održavanje“

Bolesnicima koji su prethodno uzimali vezače fosfata (sevelamer hidrohlorid ili vezače fosfata na bazi kalcija), Diasev se mora davati gram za gram, uz praćenje nivoa serumskog fosfora kako bi se osigurala primjena optimalnih dnevnih doza.

### Titracija i održavanje

Nivoi serumskog fosfora se moraju pratiti, a doza sevelamer karbonata titrirati u koracima od 0,8 g tri puta na dan (2,4 g/dan) svake 2 do 4 sedmice dok se ne postigne prihvatljivi nivo fosfora u serumu, sa redovnim praćenjem poslije toga.

Bolesnici koji uzimaju sevelamer karbonat se trebaju pridržavati propisane prehrane.

U kliničkoj praksi liječenje će biti kontinuirano obzirom na potrebu kontrole nivoa fosfora u serumu, a očekuje se da će prosječna dnevna doza iznositi približno 6 g dnevno.

### Posebne populacije

#### *Starije osobe*

Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih osoba.

#### *Bolesnici sa oštećenjem funkcije jetre*

Nisu provedena ispitivanja kod bolesnika sa oštećenjem funkcije jetre.

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Diasev kod djece mlađe od 6 godina ili kod djece s površinom tijela ispod 0,75 m<sup>2</sup> nisu utvrđene. Nema dostupnih podataka.

Sigurnost i djelotvornost lijeka Diasev kod djece starije od 6 godina i s površinom tijela preko 0,75 m<sup>2</sup> su utvrđene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelu 5.1.

Pedijatrijskim bolesnicima treba biti primijenjena oralna suspenzija budući da tablete nisu prikladne za ovu populaciju.

#### Način primjene

Peroralna primjena.

Tablete se moraju progutati neoštećene i ne smiju se drobiti, žvakati ni lomiti na komadiće prije primjene. Diasev se treba uzimati s hranom, a ne na prazan želudac.

### **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u dijelu 6.1
- Hipofosfatemija
- Opstrukcija crijeva

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi**

Sigurnost i efikasnost sevelamer karbonata nisu dokazane kod odraslih bolesnika s hroničnom bubrežnom bolešću koji nisu na dijalizi i kod kojih je serumski fosfor <1,78 mmol/l. Stoga se zasad ne preporučuje primjena kod tih bolesnika.

Sigurnost i efikasnost sevelamer karbonata nisu dokazane kod bolesnika sa sljedećim poremećajima:

- disfagija
- poremećaji gutanja
- teški poremećaji motiliteta gastrointestinalnog trakta koji uključuju neliječenu ili tešku gastroparezu, retenciju želučanog sadržaja te neuobičajenu ili nepravilnu peristaltiku crijeva
- aktivna upalna bolest crijeva
- veliki operativni zahvat u gastrointestinalnom traktu

Liječenje tih bolesnika lijekom Diasev treba započeti tek nakon pažljive procjene koristi i rizika. Ako je terapija započeta, bolesnike koji boluju od tih poremećaja treba nadzirati. Liječenje lijekom Diasev se treba ponovo procijeniti kod bolesnika koji razviju tešku konstipaciju ili druge teške gastrointestinalne simptome.

### Opstrukcija crijeva i ileus/subileus

U vrlo rijetkim slučajevima opaženi su opstrukcija crijeva i ileus/subileus kod bolesnika tokom liječenja sevelamer hidrohloridom (kapsule/tablete), koji sadrži istu aktivnu supstancu kao sevelamer karbonat. Konstipacija može biti simptom koji im prethodi. Bolesnici koji imaju konstipaciju trebali bi biti pažljivo praćeni tokom terapije lijekom Diasev. Kod bolesnika kod kojih je došlo do razvoja teške konstipacije ili drugih teških gastrointestinalnih simptoma treba razmotriti nastavak liječenja.

#### Vitamini topivi u mastima i manjak folata

Kod bolesnika s hroničnom bubrežnom bolešću (HBB) može doći do smanjenja nivoa vitamina topivih u mastima, odnosno vitamina A, D, E i K, ovisno o njihovom unosu hranom i težini bubrežne bolesti. Ne može se isključiti mogućnost da sevelamer karbonat veže vitamine topive u mastima koji se nalaze u hrani. Kod bolesnika koji ne uzimaju vitaminsku nadopunu, a liječe se sevelamerom, serumski status vitamina A, D, E i K bi se trebao redovno provjeravati. Ako je potrebno, preporučuje se dodatno uzimanje vitaminskih dodataka. Preporučuje se da bolesnici s HBB-om koji nisu na dijalizi dobivaju dodatno vitamin D (približno 400 i.j. (IU) prirodnog vitamina D na dan) koji može biti dio multivitaminskog preparata koji se mora uzimati odvojeno od doze sevelamer karbonata. Kod bolesnika na peritonealnoj dijalizi preporučuje se dodatno praćenje vitamina topivih u mastima i folne kiseline, budući da nivoi vitamina A, D, E i K kod tih bolesnika nisu bili praćeni u kliničkoj studiji.

Trenutno nema dovoljno podataka koji bi isključili mogućnost nastanka manjka folata tokom dugotrajne primjene sevelamer karbonata. Ako bolesnici ne uzimaju nadomjestke folne kiseline, a liječe se sevelamerom, potrebno je redovno pratiti nivo folata.

#### Hipokalcijemija/hiperkalcijemija

Kod bolesnika s hroničnom bubrežnom bolešću mogu se razviti hipokalcijemija ili hiperkalcijemija. Sevelamer karbonat ne sadrži kalcij stoga treba u redovnim intervalima provjeravati nivo kalcija u serumu te po potrebi davati dopunu elementarnog kalcija.

#### Metabolička acidoza

Bolesnici s hroničnom bubrežnom bolešću su predisponirani za razvoj metaboličke acidoze. Stoga se, u sklopu dobre kliničke prakse, preporučuje pažljivo praćenje nivoa bikarbonata u serumu.

#### Peritonitis

Bolesnici na dijalizi izloženi su određenom riziku od infekcije specifične za pojedine vrste dijalize. Peritonitis je poznata komplikacija kod bolesnika koji su na peritonealnoj dijalizi. U kliničkoj studiji sa sevelamer hidrohloridom veći je broj slučajeva peritonitisa prijavljen u skupini koja je primala sevelamer nego u kontrolnoj skupini. Stoga je potrebno bolesnike na peritonealnoj dijalizi pažljivo pratiti kako bi se osigurala ispravna primjena odgovarajuće aseptične tehnike, s ranim prepoznavanjem i poduzimanjem odgovarajućih mjera kod pojave bilo kakvih znakova i simptoma povezanih s peritonitisom.

#### Poteškoće s gutanjem i gušenjem

Manje često su prijavljene poteškoće s gutanjem tableta lijeka Diasev. Mnogi od tih slučajeva odnosili su se na bolesnike s popratnim bolestima, uključujući poremećaje gutanja i anomalije jednjaka. Sposobnost normalnog gutanja se mora pažljivo pratiti kod bolesnika sa popratnim bolestima. Kod bolesnika koji su prethodno imali poteškoća s gutanjem treba razmotriti primjenu sevelamer karbonata u obliku praška.

#### Hipotireoza

Preporučljivo je pažljivo praćenje bolesnika s hipotireozom koji istovremeno uzimaju sevelamer karbonat i levotiroksin (vidjeti dio 4.5).

#### Hiperparatireoza

Sevelamer karbonat nije indiciran za kontrolu hiperparatireoze. Kod bolesnika sa sekundarnom hiperparatireozom sevelamer karbonat bi trebalo primjenjivati u sklopu multiterapijskog pristupa koji može uključivati dodatno uzimanje kalcija te 1,25-dihidroksivitamina D<sub>3</sub> ili nekog od njegovih analoga kako bi se snizio nivo intaktnog paratiroidnog hormona (iPTH).

#### Upalni gastrointestinalni poremećaji

Slučajevi ozbiljnih upalnih poremećaja različitih dijelova gastrointestinalnog trakta (uključujući ozbiljne komplikacije kao što su krvarenje, perforacija, ulceracija, nekroza, kolitis i masa u crijevima/cekumu) povezani s prisutnošću kristala sevelamera prijavljeni su u literaturi (vidjeti dio 4.8). Upalni poremećaji se mogu povući nakon prekida primjene sevelamera. Liječenje sevelamer karbonatom treba ponovno razmotriti kod bolesnika koji razviju teške gastrointestinalne simptome.

#### Pomoćne supstance

Diasev sadrži laktozu. Bolesnici sa rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, nedostatkom „Lapp laktaze“ ili glukozagalaktoza malapsorpcijom ne bi trebali uzimati ovaj lijek.

### **4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

#### Dijaliza

Nisu provedena ispitivanja interakcija kod bolesnika na dijalizi.

#### Ciprofloksacin

U ispitivanjima interakcija kod zdravih dobrovoljaca prilikom istovremene primjene sevelamer hidrohlorida, koji sadrži istu aktivnu supstancu kao sevelamer karbonat, i ciprofloksacina, sevelamer hidrohlorid je u ispitivanju s primjenom jedne doze smanjio bioraspoloživost ciprofloksacina za približno 50%. U skladu s tim, sevelamer karbonat se ne bi trebao uzimati zajedno s ciprofloksacinom.

#### Ciklosporin, mikofenolat mofetil i takrolimus kod transplantiranih bolesnika

Kod bolesnika kod kojih je obavljena transplantacija zabilježeni su sniženi nivoi ciklosporina, mikofenolat mofetila i takrolimusa primijenjenih zajedno sa sevelamer hidrohloridom, bez kliničkih posljedica (odnosno bez reakcije odbacivanja). Kako mogućnost interakcije nije moguće isključiti, potrebno je voditi računa o pažljivom praćenju koncentracija ciklosporina, mikofenolat mofetila i takrolimusa u krvi za vrijeme primjene navedene kombinacije te nakon prestanka terapije.

#### Levotiroksin

Prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi hipotireoze kod bolesnika koji su istovremeno primali sevelamer hidrohlorid, koji sadrži istu aktivnu supstancu kao sevelamer karbonat, i levotiroksin. Preporučuje se pažljivije praćenje nivoa tiroidostimulirajućeg hormona (TSH) kod bolesnika koji uzimaju sevelamer karbonat i levotiroksin.

#### Lijekovi protiv aritmije i napada

Bolesnici koji uzimaju antiaritmike za kontrolu aritmija i antikonvulzivne lijekove za kontrolu konvulzivnih poremećaja nisu bili uključeni u klinička istraživanja stoga se moguće smanjenje apsorpcije ne može isključiti. Lijekove protiv aritmije je potrebno uzeti barem jedan sat prije ili tri sata nakon uzimanja lijeka Diasev te se može razmotriti praćenje koncentracije u krvi.

#### Inhibitori protonske pumpe

Nakon stavljanja lijeka u promet (postmarketinška iskustva), prijavljeni su vrlo rijetki slučajevi povećanih vrijednosti fosfata kod bolesnika koji su istovremeno uzimali inhibitore protonske pumpe i sevelamer karbonat. Potreban je oprez pri propisivanju inhibitora protonske pumpe bolesnicima koji su istovremeno liječeni lijekom Diasev. Potrebno je pratiti nivo fosfata u serumu i posljedično prilagoditi dozu sevelamer karbonata.

#### Bioraspoloživost

Sevelamer karbonat se ne apsorbira i može uticati na bioraspoloživost drugih lijekova. Kod primjene bilo kojeg lijeka kod kojeg bi smanjena bioraspoloživost moglo imati klinički značajne efekte na sigurnost i efikasnost, taj bi lijek trebalo primijeniti najmanje jedan sat prije ili tri sata nakon primjene sevelamer karbonata ili bi ljekar trebao osigurati praćenje nivoa tog lijeka u krvi.

#### Digoksin, varfarin, enalapril ili metoprolol

U ispitivanjima interakcija kod zdravih dobrovoljaca sevelamer hidrohlorid, koji sadrži istu aktivnu supstancu kao sevelamer karbonat, nije imao uticaja na bioraspoloživost digoksina, varfarina, enalapрила ili metoprolola.

### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Podataka o primjeni sevelamera kod trudnica nema ili su ograničeni. Studije na životinjama su pokazale određeni stepen reproduktivne toksičnosti pri primjeni visokih doza sevelamera kod štakora (vidjeti dio 5.3). Također se pokazalo da sevelamer smanjuje apsorpciju nekoliko vitamina, uključujući i folnu kiselinu (vidjeti dijelove 4.4 i 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Sevelamer karbonat se smije davati trudnicama jedino u slučaju kada je to prijeko potrebno i nakon pažljive analize rizika i koristi kako za majku tako i za plod.

### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se sevelamer ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Neapsorbirajuća priroda sevelamera ukazuje da izlučivanje sevelamera u majčino mlijeko nije vjerovatno. Odluku o tome treba li nastaviti odnosno prekinuti dojenje ili nastaviti odnosno prekinuti terapiju sevelamer karbonatom treba donijeti uzimajući u obzir korist od dojenja za dijete i korist od terapije sevelamer karbonatom za majku.

### Plodnost

Ne postoje podaci o efektu sevelamer karbonata na plodnost kod ljudi. Istraživanja na životinjama su pokazala da sevelamer karbonat nije štetno uticao na plodnost mužjaka ili ženki štakora izloženih dozama koje na temelju poređenja relativne tjelesne površine odgovaraju dvostrukoj maksimalnoj dozi za ljude u kliničkim ispitivanjima od 13 g/dan.

## **4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama**

Sevelamer nema ili ima zanemarivo mali uticaj na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rada sa mašinama.

## **4.8 Neželjena dejstva**

### Sažetak sigurnosnog profila

Sve najčešće nuspojave ( $\geq 5\%$  bolesnika) pripadale su u poremećaje probavnog sistema. One su većinom bile blagob do umjerenog intenziteta.

### Tabelarni popis neželjenih efekata

Sigurnost primjene sevelamera (soli karbonata i hidrohlorida) istraživana je u brojnim kliničkim ispitivanjima na ukupno 969 bolesnika na hemodijalizi s trajanjem liječenja od 4 do 50 sedmica (724 bolesnika liječena sevelamer hidrohloridom, a 245 sevelamer karbonatom), 97 bolesnika na peritonealnoj dijalizi s trajanjem liječenja od 12 sedmica (svi su liječeni sevelamer hidrohloridom) i 128 bolesnika s hroničnom bubrežnom bolešću koji nisu bili na dijalizi, s trajanjem liječenja od 8 do 12 sedmica (79 bolesnika liječeno je sevelamer hidrohloridom, a 49 sevelamer karbonatom).

Neželjeni efekti iz kliničkih ispitivanja ili oni koji su spontano prijavljeni nakon stavljanja lijeka u promet navedeni su prema učestalosti u tabeli u nastavku. Prema stepenu učestalosti neželjeni efekti su razvrstani kao vrlo česti ( $\geq 1/10$ ), česti ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), manje česti ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ), rijetki ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ), vrlo rijetki ( $< 1/10,000$ ) i nepoznato (ne mogu se procijeniti iz dostupnih podataka).

<b>MedDRA klasifikacija organskih sistema</b>	<b>Vrlo često</b>	<b>Često</b>	<b>Vrlo rijetko</b>	<b>Nepoznato</b>
Poremećaji imunološkog sistema			preosjetljivost*	
Poremećaji probavnog sistema	mučnina, povraćanje, bol u gornjem dijelu abdomena, konstipacija	proljevi, dispepsija, flatulencija, bol u abdomenu		opstrukcija crijeva, ileus/subileus, perforacija crijeva <sup>1</sup> ,

				gastrointestinalna hemoragija* <sup>1</sup> intestinalna ulceracija* <sup>1</sup> , gastrointestinalna nekroza* <sup>1</sup> , kolitis* <sup>1</sup> , masa u crijevima* <sup>1</sup>
Poremećaji kože i potkožnog tkiva				pruritus, osip
Pretrage				kristalne naslage u crijevu* <sup>1</sup>

\* *postmarketinško iskustvo*

<sup>1</sup> Vidjeti upozorenje o gastrointestinalnim upalnim poremećajima u dijelu 4.4

#### Pedijatrijska populacija

Općenito, sigurnosni profil za djecu i adolescente (u dobi od 6 do 18 godina) sličan je sigurnosnom profilu odraslih.

#### Prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka

Prijavljivanje sumnje na neželjena djelovanja lijeka, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o sigurnosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka. Proces prijave sumnji na neželjena djelovanja lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni sigurnosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjena djelovanja lijeka direktno ALM BiH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih djelovanja lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilancu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti

ALMBIH putem [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)), putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena djelovanja lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: pošte, na adresu

Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovića b.b., Banja Luka,  
ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba)).

#### **4.9 Predoziranje**

Sevelamer hidrohlorid, koji sadrži istu aktivnu supstancu kao sevelamer karbonat, davao se zdravim dobrovoljcima u dozama do 14 grama na dan tokom 8 dana, bez pojave neželjenih efekata. Kod bolesnika s hroničnom bubrežnom bolešću maksimalna prosječna dnevna doza u ispitivanjima bila je 14,4 grama sevelamer karbonata u pojedinačnoj dnevnoj dozi.

Simptomi primijećeni u slučaju predoziranja slični su neželjenim djelovanjima navedenim u dijelu 4.8, uključujući uglavnom zatvor i ostale poznate gastrointestinalne poremećaje.

Potrebno je osigurati odgovarajuće simptomatsko liječenje.

## 5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

### 5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: ostali terapijski proizvodi, lijekovi za liječenje hiperkalijemije i hiperfosfatemije. ATC: V03AE02.

#### Mehanizam djelovanja

Diasev sadrži sevelamer, neapsorbirajući umreženi polimer koji veže fosfate, a ne sadrži metale ni kalcij. Sevelamer sadrži brojne amine koji su od polimerne okosnice odvojeni jednim ugljikom, a u želucu ti amini vežu na sebe protone. Protonirani amini u crijevima vežu negativno nabijene jone, kao što su fosfati iz hrane.

#### Farmakodinamički efekti

Veživanjem fosfata u probavnom sistemu i smanjenjem njihove apsorpcije, sevelamer snižava koncentraciju fosfora u serumu. Uvijek je nužno redovno praćenje nivoa serumskog fosfora tokom primjene vezača fosfata.

#### Klinička efikasnost i sigurnost

U dva randomizirana unakrsna (*eng. cross-over*) klinička istraživanja sevelamer karbonat je, primijenjen tri puta dnevno u obliku tableta ili praška za oralnu suspenziju, pokazao terapijski učinak ekvivalentan sevelamer hidrokloridu i na taj način dokazao svoju efikasnost u kontroli serumskog fosfora kod bolesnika s hroničnom bubrežnom bolešću koji su na hemodijalizi.

Prva studija je pokazala da su tablete sevelamer karbonata davane tri puta dnevno bile jednakog učinka kao tablete sevelamer hidroklorida davane tri puta dnevno skupini od 79 bolesnika na hemodijalizi liječenih tokom dva randomizirana intervala liječenja od osam sedmica (prosječne srednje vrijednosti serumskog fosfora uzimajući u obzir vrijeme liječenja bile su  $1,5 \pm 0,3$  mmol/l i za sevelamer karbonat i za sevelamer hidroklorid). Druga studija je pokazala da je prašak sevelamer karbonata davan tri puta dnevno bio jednakog učinka kao tablete sevelamer hidroklorida davane tri puta dnevno skupini od 31 bolesnika s hiperfosfatemijom (definisano kao nivo serumskog fosfora  $\geq 1,78$  mmol/l) na hemodijalizi tokom dva randomizirana intervala liječenja od 4 sedmice (prosječne srednje vrijednosti serumskog fosfora uzimajući u obzir vrijeme liječenja bile su  $1,6 \pm 0,5$  mmol/l za sevelamer karbonat prašak i  $1,7 \pm 0,4$  mmol/l za sevelamer hidroklorid tablete).

U kliničkim ispitivanjima kod bolesnika na hemodijalizi sevelamer sam nije imao trajan i klinički bitan efekat na serumski intaktni paratiroidni hormon (iPTH). U 12-sedmičnoj studiji koja je uključivala bolesnike na peritonealnoj dijalizi, uočena su slična smanjenja iPTH-a kao kod bolesnika koji su primali kalcij acetat. Kod bolesnika sa sekundarnom hiperparatireozom sevelamer karbonat treba davati u sklopu multiterapijskog pristupa koji bi uključivao nadomjestke kalcija, 1,25-dihidroksi vitamin D<sub>3</sub> ili neki od njegovih analoga kako bi se smanjili nivoi intaktnog paratiroidnog hormona (iPTH).

Dokazano je da sevelamer veže žučne kiseline *in vitro* i *in vivo* u eksperimentalnim životinjskim modelima. Vežanje žučnih kiselina smolama za ionsku izmjenu uobičajena je metoda snižavanja holesterola u krvi. U kliničkim ispitivanjima sevelamera srednje vrijednosti ukupnog i LDL holesterola smanjile su se za 15-39%. Smanjenje nivoa holesterola opaženo je nakon 2 sedmice liječenja i održava se tokom dugotrajnog liječenja. Nivoi triglicerida, HDL holesterola i albumina se nisu promijenili nakon liječenja sevelamerom.

Budući da sevelamer veže žučne kiseline, to može interferirati s apsorpcijom vitamina topivih u mastima, kao što su vitamini A, D, E i K.

U odnosu na bolesnike koji su uzimali samo vezače fosfata bazirane na kalciju, pokazalo se da sevelamer, koji ne sadrži kalcij, smanjuje učestalost pojave epizoda hiperkalcijemije. Pokazalo se da su učinci sevelamera na fosfor i kalcij trajali tokom cijelog trajanja ispitivanja uz jednogodišnje

praćenje nakon ispitivanja. Ovi podaci su dobiveni u ispitivanjima u kojima se primjenjivao sevelamer hidrohlorid.

### Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost sevelamer karbonata kod hiperfosfatemičnih pedijatrijskih bolesnika sa HBB-om procijenjeni su u multicentričnoj, randomiziranoj, placebo kontrolisanoj studiji, sa dvosedmičnim fiksnim doznim periodom (FDP), nakon čega je slijedilo šestomjesečno razdoblje titracije doze, otvorenog tipa s jednom skupinom. Ukupno je 101 bolesnik randomiziran za ispitivanje (starosti 6 do 18 godina s rasponom relativne površine tijela od 0,8 m<sup>2</sup> do 2,4 m<sup>2</sup>). Četrdeset devet (49) bolesnika je primilo sevelamer karbonat, a 51 je primio placebo tokom dvonedjeljnog FDP-a. Nakon toga svi su bolesnici primali sevelamer karbonat tokom 26 sedmica razdoblja titracije doze. Ispitivanje je postiglo mjeru primarnog ishoda, što znači da je sevelamer karbonat smanjio nivo fosfora u serumu za srednju vrijednost (dobivenu metodom najmanjih kvadrata) razlike od 0,90 mg/dL u poređenju s placebo, i mjere sekundarnih ishoda djelotvornosti. Kod pedijatrijskih bolesnika s hiperfosfatemijom koja je posljedica hronične bolesti bubrega, sevelamer karbonat je značajno smanjio nivo fosfora u serumu u poređenju s placebo, tokom 2 sedmice razdoblja fiksne doze. Odgovor na liječenje bio je održan kod pedijatrijskih bolesnika koji su primili sevelamer karbonat tokom šestomjesečnog ispitivanja otvorenog tipa u razdoblju titracije doze. Na kraju liječenja 27% pedijatrijskih bolesnika dostiglo je nivo fosfora u serumu prikladnu za dob. Ti su podaci bili kod 23% u podskupini bolesnika na hemodijalizi, odnosno 15% u podskupini bolesnika koji su bili na peritonealnoj dijalizi. Na odgovor na liječenje tokom dvosedmičnog FDP-a nije uticala relativna površina tijela, za razliku od toga, nije primijećen odgovor na liječenje kod pedijatrijskih bolesnika s početnom vrijednošću fosfora <7,0 mg/dL. Većina neželjenih djelovanja koja su prijavljena kao povezana ili eventualno povezana sa sevelamer karbonatom bili su gastrointestinalne prirode. Tokom studije nisu uočeni novi rizici ili sigurnosni signali kod upotrebe sevelamer karbonata.

### **5.2 Farmakokinetičke karakteristike**

Nisu provedene farmakokinetičke studije sa sevelamer karbonatom. U istraživanju apsorpcije na zdravim dobrovoljcima potvrđeno je da se sevelamer hidrohlorid, koji sadrži istu aktivnu supstancu kao sevelamer karbonat, ne apsorbuje iz probavnog trakta.

U jednogodišnjem kliničkom ispitivanju nisu zabilježeni dokazi o nakupljanju sevelamera. Međutim, potencijalna apsorpcija i akumulacija sevelamera tokom dugotrajnog hroničnog liječenja (duže od godinu dana) ne može se u potpunosti isključiti.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci za sevelamer nisu otkrili poseban rizik za ljude tokom konvencionalnih ispitivanja sigurnosti, toksičnosti ponovljenih doziranja ili genotoksičnosti.

Studije karcinogenosti s oralno primijenjenim sevelamer hidrohloridom provedene su na miševima (doze do 9 g/kg/dan) i štakorima (0,3, 1 ili 3 g/kg/dan). Uočena je povećana učestalost pojave papiloma tranzicijskih ćelija mokraćnog mjehura kod mužjaka štakora u skupini koja je primala visoku dozu (koja je odgovarala dvostrukoj najvišoj dozi za ljude u kliničkim ispitivanjima od 14,4 g). Nije uočena povećana učestalost pojave tumora kod miševa (pri dozi koja je odgovarala trostrukoj maksimalnoj dozi za ljude u kliničkim ispitivanjima).

U *in vitro* citogenetskom testu s metaboličkom aktivacijom na sisarima, sevelamer hidrohlorid je prouzrokovao statistički značajno povećanje broja strukturnih hromozomskih aberacija. Sevelamer hidrohlorid se nije pokazao mutagenim u Amesovom testu bakterijskih mutacija.

Kod štakora i pasa sevelamer je smanjio apsorpciju vitamina topivih u mastima - vitamina D, E i K (faktora koagulacije) i folne kiseline.

Opaženi su deficiti osifikacije na nekoliko skeletnih mjesta u fetusima ženki štakora koje su dobivale sevelamer u srednjim i visokim dozama (odgovarajuća doza za ljude bila bi manja od maksimalne doze iz kliničkog ispitivanja od 14,4 g). Ti učinci mogu biti posljedica manjka vitamina D.

Kod skotnih ženki kunića kojima je sevelamer hidrohlorid primijenjen peroralno kroz sondu tokom organogeneze, došlo je do povećanja rane resorpcije u skupini koja je dobila visoku dozu (odgovarajuća doza za ljude odgovarala bi dvostrukoj maksimalnoj dozi iz kliničkog ispitivanja).

Sevelamer hidrohlorid nije štetno djelovao na plodnost mužjaka ili ženki štakora u ispitivanju primjene lijeka u hrani u kojoj su ženke primale lijek od 14-og dana prije parenja do kraja gestacije, a mužjaci tokom 28 dana prije parenja. Najviša doza u ovoj studiji bila je 4,5 g/kg/dan (što na temelju poređenja relativne tjelesne površine odgovara dvostrukoj najvišoj dozi za ljude u kliničkim ispitivanjima od 13 g/dan).

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Spisak pomoćnih supstanci**

#### Jezgra tablete:

laktoza monohidrat  
bezvodni koloidni silicij  
cink stearat

#### Film-obloga tablete:

hipromeloza (E464)  
diacetilirani monogliceridi

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3 Rok trajanja**

3 godine.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek čuvati izvan pogleda i dohvata djece.  
Lijek čuvati na temperaturi ispod 25°C.  
Bočica se čuva čvrsto zatvorena zbog zaštite od vlage.

### **6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja**

HDPE bočica s polipropilenskim čepom.  
Svaka bočica sadrži 180 tableta.  
Veličina pakovanja: 1x180 tableta, u kutiji.

### **6.6 Uputstvo za upotrebu i rukovanje i posebne mjere za uklanjanje neiskorištenog lijeka ili otpadnih materijala koji potiču od lijeka**

Nema posebnih zahtjeva.

### **6.7 Režim izdavanja**

Rp-Lijek se izdaje uz ljeakarski recept.

## **7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište), PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet) I NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

### **Naziv i adresa proizvođača (administrativno sjedište)**

Synthon Hispania, S.L.  
Castelló 1

Polígono Las Salinas  
Sant Boi de Llobregat, 08830 Barcelona, Španija

**Proizvođač gotovog lijeka (mjesto puštanja lijeka u promet)**

Synthon Hispania, S.L.

Castelló 1

Polígono Las Salinas

Sant Boi de Llobregat, 08830 Barcelona, Španija

**Nositelj dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet**

Amsal Pharmaceuticals d.o.o. Sarajevo

Igmanska 38

71320 Vogošća, BiH

**8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET**

Diasev 800 mg x 180, filmom obložena tableta: 04-07.3-1-106/21 od 02.06.2021. godine