

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Sevelamer/Mylan 800mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 800mg ανθρακική σεβελαμέρη.

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 286,25mg λακτόζη μονοϋδρική.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Σχήματος ωοειδές, λευκό έως υπόλευκο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο διαστάσεων 20 mm x 7 mm, χωρίς διαχωριστική γραμμή. Τα δισκία φέρουν ανάγλυφα τυπωμένα τα χαρακτηριστικά 'SVL' στη μία τους όψη.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Sevelamer/Mylan ενδείκνυται για τον έλεγχο της υπερφωσφαταιμίας σε ενήλικες ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση ή σε περιτοναϊοδύλιση.

Το Sevelamer/Mylan επίσης ενδείκνυται για τον έλεγχο της υπερφωσφαταιμίας σε ενήλικους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (XNN), που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση ή σε περιτοναϊκή κάθαρση, αλλά έχουν τιμές φωσφόρου στον ορό ≥ 1.78 mmol/l.

Το Sevelamer/Mylan πρέπει να χρησιμοποιείται εντός του πλαισίου μίας πολλαπλής θεραπευτικής προσέγγισης, η οποία θα μπορούσε να περιλαμβάνει συμπληρώματα ασβεστίου, 1,25-διυδροξυ βιταμίνη D3 ή ένα από τα ανάλογά της, για τον έλεγχο της εξέλιξης της νεφρικής οστικής νόσου.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Δόση Έναρξης

Η συνιστώμενη δόση έναρξης της ανθρακικής σεβελαμέρης είναι 2,4 g ή 4,8 g την ημέρα με βάση τις κλινικές ανάγκες και τα επίπεδα φωσφόρου του ορού. Το Sevelamer/Mylan πρέπει να λαμβάνεται τρεις φορές την ημέρα μαζί με τα γεύματα.

Επίπεδα Φωσφόρου στους ασθενείς	Συνολική ημερήσια δόση ανθρακικής σεβελαμέρης που λαμβάνεται κατά τη διάρκεια 3 γευμάτων την ημέρα
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*

*Συν επακόλουθη τιτλοποίηση, βλ. παράγραφο «Τιτλοποίηση και Συντήρηση»

Για ασθενείς που βρίσκονται προηγουμένως σε αγωγή με δεσμευτικά του φωσφόρου (με υδροχλωρική σεβελαμέρη ή με βάση το ασβέστιο), το Sevelamer/Mylan θα πρέπει να χορηγείται σε βάση γραμμαρίου προς γραμμάριο και με παρακολούθηση των επιπέδων φωσφόρου του ορού για τη διασφάλιση βέλτιστων ημερήσιων δόσεων.

Τιτλοποίηση και Συντήρηση

Τα επίπεδα φωσφόρου του ορού πρέπει να παρακολουθούνται και η δόση της ανθρακικής σεβελαμέρης να τιτλοποιείται με 0.8 g τρεις φορές την ημέρα (2.4 g/ημέρα) κάθε 2-4 εβδομάδες, έως την επίτευξη ενός αποδεκτού επιπέδου φωσφόρου ορού, με τακτική παρακολούθηση εφεξής.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν ανθρακική σεβελαμέρη θα πρέπει να τηρούν τις συνταγογραφηθείσες δίαιτές τους.

Στην κλινική πρακτική, η θεραπεία θα βασίζεται συνεχώς στην ανάγκη ελέγχου των επιπέδων του φωσφόρου του ορού και η ημερήσια δόση αναμένεται να είναι ένας μέσος όρος περίπου 6 g την ημέρα.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας στους ηλικιωμένους.

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Sevelamer/Mylan σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών ή σε παιδιά με επιφάνεια σώματος (BSA) μικρότερη από 0,75 m² δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ανθρακικής σεβελαμέρης σε παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών ή σε παιδιά με BSA μεγαλύτερη από 0,75 m² έχουν τεκμηριωθεί. Τα τρέχοντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στην παράγραφο 5.1.

Για παιδιατρικούς ασθενείς θα πρέπει να χορηγείται πόσιμο εναιώρημα, καθώς τα σκευάσματα των δισκίων δεν είναι κατάλληλα για αυτόν τον πληθυσμό.

Τρόπος χορήγησης

Για από στόματος χρήση.

Τα δισκία θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και δεν θα πρέπει να συνθλίβονται, να μασιούνται ή να τεμαχίζονται πριν την χορήγηση. Το Sevelamer/Mylan θα πρέπει να λαμβάνεται με τροφή και όχι με άδειο στομάχι.

4.3 Αντενδείξεις

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Υποφωσφαταιμία
- Εντερική απόφραξη

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ανθρακικής σεβελαμέρης δεν έχουν επιβεβαιωθεί σε ενήλικους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (XNN), που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση και έχουν τιμές φωσφόρου στον ορό ≥ 1.78 mmol/l. Για το λόγο αυτό, δεν συνίσταται επί του παρόντος για θεραπεία σε αυτούς τους ασθενείς.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ανθρακικής σεβελαμέρης δεν έχουν επιβεβαιωθεί σε ασθενείς με τις ακόλουθες διαταραχές:

- δυσφαγία
- διαταραχές κατάποσης
- σοβαρές διαταραχές γαστρεντερικής κινητικότητας όπως μη θεραπευθείσα ή σοβαρή γαστροπάρεση, κατακράτηση γαστρικού περιεχομένου και ανώμαλη ή ακανόνιστη εντερική κένωση
- ενεργό φλεγμονώδη εντερική νόσο
- μείζονα εγχείρηση γαστρεντερικού σωλήνα

Η θεραπεία αυτών των ασθενών με το Sevelamer/Mylan θα πρέπει να ξεκινά μόνο μετά από προσεκτική αξιολόγηση οφέλους/κινδύνου. Εάν ξεκινήσει η θεραπεία, οι ασθενείς που πάσχουν από αυτές τις διαταραχές θα πρέπει να παρακολουθούνται. Η θεραπεία με Sevelamer/Mylan θα πρέπει να επανεξετάζεται σε ασθενείς που εμφανίζουν σοβαρή δυσκοιλιότητα ή άλλα σοβαρά γαστρεντερικά συμπτώματα.

Εντερική απόφραξη και ειλεός/ατελής ειλεός

Σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις, εντερική απόφραξη και ειλεός/ατελής ειλεός έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς κατά τη θεραπεία με υδροχλωρική σεβελαμέρη (καψάκια/ δισκία), που περιέχει το ίδιο ενεργό τμήμα με την ανθρακική σεβελαμέρη. Η δυσκοιλιότητα ενδέχεται προσεκτικά ενόσω είναι σε θεραπεία με το Sevelamer/Mylan. Η αγωγή θα πρέπει να επαναξιολογείται σε ασθενείς που αναπτύσσουν σοβαρή δυσκοιλιότητα ή άλλα σοβαρά γαστρεντερικά συμπτώματα.

Ανεπάρκεια λιποδιαλυτών βιταμινών και φολικού οξέος

Ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (XNN) ενδέχεται να αναπτύξουν χαμηλά επίπεδα των λιποδιαλυτών βιταμινών A, D, E και K, ανάλογα με την διαιτητική πρόσληψη και την σοβαρότητα της νόσου τους. Δεν μπορεί να αποκλειστεί ότι η ανθρακική σεβελαμέρη μπορεί να δεσμεύει λιποδιαλυτές βιταμίνες που περιέχονται σε προσληφθείσα τροφή. Σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν συμπληρωματικές βιταμίνες αλλά παίρνουν σεβελαμέρη, η κατάσταση των βιταμινών του ορού A, D, E και K θα πρέπει να αξιολογείται τακτικά. Συνιστάται να δίνονται συμπληρώματα βιταμινών αν είναι απαραίτητο. Σε ασθενείς με XNN μη υποβαλλόμενους σε κάθαρση συνιστάται να δίνονται συμπληρώματα βιταμίνης D (περίπου 400 IU φυσικής βιταμίνης D καθημερινά) που μπορεί να αποτελεί μέρος ενός πολυβιταμινικού παρασκευάσματος προς λήψη σε απόσταση από τη δόση τους ανθρακικής σεβελαμέρης. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση συνιστάται πρόσθετη παρακολούθηση των λιποδιαλυτών βιταμινών και του φολικού οξέος, μια που τα επίπεδα των βιταμινών A, D, E και K δεν μετρήθηκαν σε μία κλινική μελέτη αυτών των ασθενών.

Επί του παρόντος υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα για τον αποκλεισμό της πιθανότητας ανεπάρκειας φολικού κατά την μακροχρόνια αγωγή με ανθρακική σεβελαμέρη. Σε ασθενείς που δεν λαμβάνουν συμπλήρωμα φολικού οξέος αλλά είναι υπό θεραπεία με σεβελαμέρη, τα επίπεδα φολικού οξέος θα πρέπει να αξιολογούνται τακτικά.

Υποασβεστιαμία/ υπερασβεστιαμία

Ασθενείς με XNN ενδέχεται να αναπτύξουν υποασβεστιαμία ή υπερασβεστιαμία. Η ανθρακική σεβελαμέρη δεν περιέχει ασβέστιο. Πρέπει, επομένως, να παρακολουθούνται τα επίπεδα του ασβεστίου στον ορό σε τακτά χρονικά διαστήματα και σε περίπτωση που χρειαστεί να χορηγείται στοιχειακό ασβέστιο ως συμπλήρωμα.

Μεταβολική οξέωση

Οι ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (XNN) έχουν προδιάθεση για ανάπτυξη μεταβολικής οξέωσης. Επί του παρόντος υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα για τον αποκλεισμό της πιθανότητας ανεπάρκειας φολικού κατά την μακροχρόνια αγωγή

Περιτονίτιδα

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε κάθαρση υπόκεινται σε ορισμένους κινδύνους λοίμωξης ειδικούς για τον τρόπο κάθαρσης. Η περιτονίτιδα είναι μια γνωστή επιπλοκή σε ασθενείς που υποβάλλονται σε

περιτοναϊκή κάθαρση και σε μια κλινική δοκιμή με υδροχλωρική σεβελαμέρη αναφέρθηκε μεγαλύτερος αριθμός περιπτώσεων περιτονίτιδας στους ασθενείς που συμμετείχαν στην ομάδα της σεβελαμέρης από ότι σε αυτούς που συμμετείχαν στην ομάδα ελέγχου. Επομένως, οι ασθενείς που υποβάλλονται σε περιτοναϊκή κάθαρση θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τη διασφάλιση της σωστής χρήσης της κατάλληλης άσηπτης τεχνικής με την έγκαιρη αναγνώριση και διαχείριση οποιωνδήποτε σημείων και συμπτωμάτων σχετίζονται με την περιτονίτιδα.

Δυσκολίες κατάποσης (πνιγμός)

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις δυσκολίας κατάποσης των δισκίων Sevelamer/Mylan. Πολλές από αυτές τις περιπτώσεις αφορούσαν σε ασθενείς με συνοδές παθολογικές καταστάσεις, συμπεριλαμβανομένων διαταραχών κατάποσης ή ανωμαλιών του οισοφάγου. Η σωστή ικανότητα κατάποσης θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά σε ασθενείς με συνοδές παθολογικές καταστάσεις. Η χρήση της κόνεως ανθρακικής σεβελαμέρης σε ασθενείς με ιστορικό δυσκολίας κατάποσης θα πρέπει να εξεταστεί.

Υποθυρεοειδισμός

Συνιστάται στενότερη παρακολούθηση των ασθενών με υποθυρεοειδισμό στους οποίους γίνεται συγχορήγηση σεβελαμέρης και λεβοθυροξίνης (βλ. παράγραφο 4.5).

Υπερπαραθυρεοειδισμός

Η ανθρακική σεβελαμέρη δεν ενδείκνυται για τον έλεγχο του υπερπαραθυρεοειδισμού. Σε ασθενείς με δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό, η ανθρακική σεβελαμέρη θα πρέπει να χρησιμοποιείται στα πλαίσια μιας πολλαπλής θεραπευτικής προσέγγισης, η οποία θα μπορούσε να περιλαμβάνει ασβέστιο με τη μορφή συμπληρώματος 1,25 - διυδροξυ βιταμίνη D3 ή κάποιο από τα ανάλογά της για τη μείωση των επιπέδων της άθικτης παραθυρεοειδούς ορμόνης (iPTH).

Φλεγμονώδεις διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις σοβαρών φλεγμονωδών διαταραχών σε διαφορετικά σημεία του γαστρεντερικού σωλήνα (περιλαμβανομένων σοβαρών επιπλοκών όπως αιμορραγία, διάρρηση, εξέλκωση, νέκρωση, κολίτιδα και μάζα στο κόλον/τυφλό) τα οποία σχετίζονται με την παρουσία κρυστάλλων σεβελαμέρης (βλ. παράγραφο 4.8). Οι φλεγμονώδεις διαταραχές μπορούν να επιλυθούν κατόπιν διακοπής της σεβελαμέρης. Η θεραπεία με ανθρακική σεβελαμέρη θα πρέπει να επαναξιολογηθεί σε ασθενείς που εμφανίζουν σοβαρά γαστρεντερικά συμπτώματα.

Έκδοχα

Τα δισκία του Sevelamer/Mylan περιέχουν λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας της γαλακτόζης, ολικής ανεπάρκειας λακτάσης ή δυσαπορρόφησης της γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λάβουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Κάθαρση

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων σε ασθενείς που υποβάλλονται σε κάθαρση.

Σιπροφλοξασίνη

Σε μελέτες αλληλεπιδράσεων με υγιείς εθελοντές, η υδροχλωρική σεβελαμέρη, η οποία περιέχει το ίδιο ενεργό τμήμα όπως η ανθρακική σεβελαμέρη, μείωσε τη βιοδιαθεσιμότητα της σιπροφλοξασίνης κατά περίπου 50%, κατά τη συγχορήγηση με υδροχλωρική σεβελαμέρη σε μία μελέτη εφάπαξ δόσης. Επομένως, η ανθρακική σεβελαμέρη δεν θα πρέπει να λαμβάνεται ταυτόχρονα με σιπροφλοξασίνη.

Κυκλοσπορίνη, μυκοφαινολάτη μοφετίλ και τακρόλιμους σε μεταμοσχευθέντες ασθενείς

Έχουν αναφερθεί μειωμένα επίπεδα κυκλοσπορίνης, μυκοφαινολάτης μοφετίλ και τακρόλιμους σε μεταμοσχευθέντες ασθενείς, όταν αυτά συγχορηγήθηκαν με υδροχλωρική σεβελαμέρη, χωρίς καμία

κλινική συνέπεια (π.χ. απόρριψη μοσχεύματος). Η πιθανότητα αλληλεπίδρασης δεν μπορεί να αποκλειστεί και θα πρέπει να πραγματοποιείται στενή παρακολούθηση συγκεντρώσεων στο αίμα της κυκλοσπορίνης, της μυκοφαινόλης μοφετίλ και του τακρόλιμους κατά τη διάρκεια της χρήσης συνδυασμού και μετά τη διακοπή του.

Λεβοθυροξίνη

Πολύ σπάνιες περιπτώσεις υποθυρεοειδισμού έχουν αναφερθεί σε ασθενείς στους οποίους συγχορηγήθηκε με υδροχλωρική σεβελαμέρη, που περιέχει το ίδιο ενεργό τμήμα όπως την ανθρακική σεβελαμέρη, και λεβοθυροξίνη. Συνιστάται επομένως στενότερη παρακολούθηση των επιπέδων θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) σε ασθενείς που λαμβάνουν λεβοθυροξίνη και ανθρακική σεβελαμέρη.

Αντιαρρυθμικά και αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα

Οι ασθενείς που λαμβάνουν αντιαρρυθμικά φαρμακευτικά προϊόντα για τον έλεγχο αρρυθμιών και αντιεπιληπτικά φαρμακευτικά προϊόντα για τον έλεγχο επιληπτικών διαταραχών, αποκλείστηκαν από τις κλινικές δοκιμές. Συνεπώς, δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανή μείωση της απορρόφησης. Το αντιαρρυθμικό φαρμακευτικό προϊόν πρέπει να λαμβάνεται τουλάχιστον μία ώρα πριν ή τρεις ώρες μετά το Sevelamer/Mylan και μπορεί να ληφθεί υπόψη η παρακολούθηση των αιματολογικών εξετάσεων.

Διοξίνη, βαρφαρίνη, εναλαπρίλη ή μετοπρολόλη

Σε μελέτες αλληλεπιδράσεων σε υγιείς εθελοντές, η υδροχλωρική σεβελαμέρη, η οποία περιέχει εθελοντές την ανθρακική σεβελαμέρη, δεν είχε επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα της διοξίνης, της βαρφαρίνης, της εναλαπρίλης ή της μετοπρολόλης.

Αναστολείς της αντλίας πρωτονίων

Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αυξημένων επιπέδων φωσφορικών σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς της αντλίας πρωτονίων συγχορηγούμενους με ανθρακική σεβελαμέρη. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση αναστολέων της αντλίας πρωτονίων σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα το Sevelamer/Mylan. Τα επίπεδα του φωσφόρου στον ορό θα πρέπει να παρακολουθούνται και η δοσολογία του Sevelamer/Mylan να προσαρμόζεται ανάλογα.

Βιοδιαθεσιμότητα

Το Sevelamer/Mylan δεν απορροφάται και ενδέχεται να επηρεάσει τη βιοδιαθεσιμότητα άλλων φαρμακευτικών προϊόντων. Κατά τη χορήγηση οποιουδήποτε φαρμακευτικού προϊόντος όπου η μείωση της βιοδιαθεσιμότητας θα μπορούσε να έχει κλινικά σημαντική επίδραση στην ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα, το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον μία ώρα πριν ή τρεις ώρες μετά την ανθρακική σεβελαμέρη, ή ο ιατρός θα πρέπει να λάβει υπόψη την παρακολούθηση των επιπέδων στο αίμα.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση της σεβελαμέρης σε εγκύους. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν κάποια αναπαραγωγική τοξικότητα όταν η σεβελαμέρη χορηγήθηκε σε επίμυες σε υψηλές δόσεις (βλ. παράγραφο 5.3). Η σεβελαμέρη έχει επίσης φανεί ότι μειώνει την απορρόφηση διαφόρων βιταμινών συμπεριλαμβανομένου του φολικού οξέος (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος. Η ανθρακική σεβελαμέρη θα πρέπει να δίνεται σε εγκύους μόνο εάν είναι σαφώς απαραίτητο και αφού γίνει προσεκτική ανάλυση των κινδύνων/οφελών τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβρυο.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η σεβελαμέρη/οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Η μη απορροφώμενη φύση της σεβελαμέρης υποδεικνύει ότι η απέκκριση της σεβελαμέρης

στο μητρικό γάλα είναι απίθανη. Μία απόφαση για το αν θα συνεχιστεί/διακοπεί ο θηλασμός ή αν θα συνεχιστεί/διακοπεί η θεραπεία με την ανθρακική σεβελαμέρη θα πρέπει να ληφθεί λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας με ανθρακική σεβελαμέρη για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδραση της σεβελαμέρης στη γονιμότητα των ανθρώπων. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν ότι η σεβελαμέρη δεν επηρεάζει τη γονιμότητα σε αρσενικούς ή θηλυκούς επίμυες, κατόπιν έκθεσης σε ανθρώπινη ισοδύναμη δόση διπλάσια της μέγιστης δόσης κλινικής δοκιμής των 13 g/ημέρα, βάσει σύγκρισης του σχετικού BSA.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η σεβελαμέρη δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι συχνότερα εμφανιζόμενες ($\geq 5\%$ των ασθενών) ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν όλες διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος. Οι περισσότερες από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ήπιες έως μέτριας έντασης.

Κατάλογος των ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε μορφή πίνακα

Η ασφάλεια της σεβελαμέρης (είτε ως ανθρακικό άλας είτε ως υδροχλωρικό άλας) έχει διερευνηθεί σε πολυάριθμες κλινικές δοκιμές που αφορούσαν συνολικά 969 ασθενείς σε αιμοκάθαρση με διάρκεια αγωγής από 4 έως 50 εβδομάδες (724 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με υδροχλωρική σεβελαμέρη και 245 υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ανθρακική σεβελαμέρη), 97 ασθενείς σε περιτοναϊκή κάθαρση με διάρκεια αγωγής 12 εβδομάδες (υποβλήθηκαν όλοι σε θεραπεία με υδροχλωρική σεβελαμέρη) και 128 ασθενείς με ΧΝΝ μη υποβαλλόμενους σε κάθαρση με διάρκεια αγωγής από 8 έως 12 εβδομάδες (79 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με υδροχλωρική σεβελαμέρη και 49 υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ανθρακική σεβελαμέρη).

Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρουσιάστηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών ή αναφέρθηκαν αυθόρμητα από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία αναγράφονται κατά σειρά συχνότητας στον παρακάτω πίνακα. Η συχνότητα αναφοράς ταξινομείται ως πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), όχι γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία Οργανικού συστήματος κατά MedDRA	Πολύ συχνές	Συχνές	Πολύ σπάνιες	Μη γνωστές
Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος			Υπερευαισθησία*	
Διαταραχές γαστρεντερικού	Ναυτία, έμετος, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, δυσκοιλιότητα	Διάρροια, δυσπεψία, μετεωρισμός, κοιλιακό άλγος		Εντερική απόφραξη, ειλεός/ατελής ειλεός, διάτρηση εντέρου ¹ , γαστρεντερική αιμορραγία* ¹ , εντερική

				εξέλκωση* ¹ , γαστρεντερική νέκρωση* ¹ , κολίτιδα* ¹ , εντερική μάζα* ¹
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού				Κνησμός, εξάνθημα
Παρακλινικές εξετάσεις				Εναπόθεση κρυστάλλων σεβελεραμέρης* ¹

¹ Βλέπε προειδοποιήσεις για τις φλεγμονώδεις διαταραχές του γαστρεντερικού στην παράγραφο 4.4

*Εμπειρία μετά την κυκλοφορία του προϊόντος

Παιδιατρικός πληθυσμός

Γενικά, το προφίλ ασφαλείας σε παιδιά και εφήβους (ηλικίας 6 έως 18 ετών) είναι παρόμοιο με το προφίλ ασφαλείας στους ενήλικες.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Μεσογείων 284, 15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

4.9 Υπερδοσολογία

Η υδροχλωρική σεβελαμέρη, η οποία περιέχει το ίδιο δραστικό τμήμα με την ανθρακική σεβελαμέρη, δόθηκε σε φυσιολογικούς υγιείς εθελοντές σε δόσεις έως 14 γραμμάρια την ημέρα για οχτώ ημέρες χωρίς καμία ανεπιθύμητη αντίδραση. Στους ασθενείς με ΧΝΝ, η μέγιστη μέση ημερήσια δόση που μελετήθηκε ήταν 14,4g ανθρακική σεβελαμέρη σε μία εφάπαξ ημερήσια δόση.

Τα συμπτώματα που παρατηρούνται σε περίπτωση υπερδοσολογίας είναι παρόμοια με τις ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρονται στην παράγραφο 4.8, συμπεριλαμβανομένων κυρίως της δυσκοιλιότητας και άλλων γνωστών γαστρεντερικών διαταραχών

Πρέπει να παρέχεται κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Θεραπεία της υπερκαλιαιμίας και της υπερφωσφαταιμίας.
Κωδικός ATC: V03AE02.

Μηχανισμός δράσης

Το Sevelamer/Mylan περιέχει σεβελαμέρη, ένα μη μη απορροφώμενο φωσφοροδεσμευτικό πολυμερές σταθροδεσμών, χωρίς μέταλλο και ασβέστιο. Η σεβελαμέρη περιέχει πολλαπλές αμίνες που διαχωρίζονται με ένα άτομο άνθρακα από το σκελετό του πολυμερούς και οι οποίες πρωτονιώνονται στο στομάχο. Αυτές οι πρωτονιωμένες αμίνες δεσμεύουν αρνητικά φορτισμένα ιόντα, όπως ο διαιτητικός φώσφορος, στο έντερο.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Με τη δέσμευση των φωσφορικών στον γαστρεντερικό σωλήνα και τη μείωση της απορρόφησης, η σεβελαμέρη μειώνει τη συγκέντρωση του φωσφόρου στον ορό. Η τακτική παρακολούθηση των επιπέδων φωσφόρου ορού είναι πάντα απαραίτητη κατά τη χορήγηση δεσμευτικών φωσφόρου.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Σε δύο τυχαιοποιημένες, διασταυρούμενες κλινικές δοκιμές, η ανθρακική σεβελαμέρη, τόσο ως σκεύασμα δισκίων όσο και ως σκεύασμα κόνεως, χορηγούμενο τρεις φορές την ημέρα έχει αποδειχτεί ότι είναι θεραπευτικά ισοδύναμο με την υδροχλωρική σεβελαμέρη και επομένως είναι αποτελεσματικό στον έλεγχο του φωσφόρου του ορού σε ασθενείς με ΧΝΝ που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση.

Η πρώτη μελέτη κατέδειξε ότι δισκία ανθρακικής σεβελαμέρης με δοσολογικό σχήμα τρεις φορές την ημέρα ήταν ισοδύναμα με δισκία υδροχλωρικής σεβελαμέρης με δοσολογικό σχήμα τρεις φορές την ημέρα σε 79 αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αγωγή για δύο τυχαιοποιημένες περιόδους αγωγής 8 εβδομάδων (οι μέσες χρονικά σταθμισμένες τιμές φωσφόρου ορού ήταν $1,5 \pm 0,3$ mmol/l για αμφότερα τα ανθρακικής σεβελαμέρης και υδροχλωρικής σεβελαμέρης). Η δεύτερη μελέτη κατέδειξε ότι η κόνις ανθρακικής σεβελαμέρης με δοσολογικό σχήμα τρεις φορές την ημέρα ήταν ισοδύναμη με δισκία υδροχλωρικής σεβελαμέρης με δοσολογικό σχήμα τρεις φορές την ημέρα σε 31 υπερφωσφαταιμικούς (οριζόμενοι ως έχοντες επίπεδα φωσφόρου ορού $\geq 1,78$ mmol/l) αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς σε δύο τυχαιοποιημένες περιόδους αγωγής 4 εβδομάδων (οι μέσες χρονικά σταθμισμένες τιμές φωσφόρου ορού ήταν $1,6 \pm 0,5$ mmol/l για κόνι ανθρακικής σεβελαμέρης και $1,7 \pm 0,4$ mmol/l για δισκία υδροχλωρικής σεβελαμέρης).

Στις κλινικές δοκιμές σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, η σεβελαμέρη μόνη της δεν είχε σταθερή και κλινικά σημαντική επίδραση στην άθικτη παραθυρεοειδή ορμόνη (iPTH) του ορού. Σε μία μελέτη 12 εβδομάδων που αφορούσε ασθενείς που υποβάλλονταν σε περιτοναϊκή κάθαρση, ωστόσο, παρατηρήθηκαν όμοιες μειώσεις της iPTH σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν οξικό ασβέστιο. Σε ασθενείς με δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό η ανθρακική σεβελαμέρη θα πρέπει να χρησιμοποιείται στα πλαίσια μιας πολλαπλής θεραπευτικής προσέγγισης που θα μπορούσε να περιλαμβάνει ασβέστιο ως συμπληρώματα, 1,25-διυδροξυ βιταμίνη D₃, ή ένα από τα ανάλογά της, για τη μείωση των επιπέδων της iPTH.

Η σεβελαμέρη έχει αποδειχτεί ότι δεσμεύει τα χολικά οξέα *in vitro* και *in vivo* σε πειραματικά ζωικά μοντέλα. Η δέσμευση των χολικών οξέων από ιοντοανταλλακτικές ρητίνες είναι μια καλά τεκμηριωμένη μέθοδος μείωσης της χοληστερόλης του αίματος. Σε κλινικές δοκιμές σεβελαμέρης, τόσο η μέση ολική χοληστερόλη όσο και η LDL-χοληστερόλη μειώθηκαν κατά 15-39%. Η μείωση της χοληστερόλης παρατηρήθηκε μετά από 2 εβδομάδες αγωγής και διατηρείται με μακροπρόθεσμη θεραπεία. Τα επίπεδα τριγλυκεριδίων, HDL-χοληστερόλης και λευκωματίνης δεν άλλαξαν μετά από θεραπεία με σεβελαμέρη.

Επειδή η σεβελαμέρη δεσμεύει τα χολικά οξέα, μπορεί να αλληλεπιδράσει με την απορρόφηση των λιποδιαλυτών βιταμινών όπως είναι οι Α, D, Ε και Κ.

Η σεβελαμέρη δεν περιέχει ασβέστιο και μειώνει την επίπτωση υπερασβεστιαστικών επεισοδίων σε σύγκριση με τους ασθενείς που χρησιμοποιούν μόνο δεσμευτικά του φωσφόρου με βάση το ασβέστιο. Οι επιδράσεις της σεβελαμέρης στον φώσφορο και το ασβέστιο αποδείχθηκε ότι διατηρήθηκαν καθόλη τη διάρκεια μιας μελέτης με παρακολούθηση ενός έτους. Αυτή η πληροφορία ελήφθη από μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκε υδροχλωρική σεβελαμέρη.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ανθρακικής σεβελαμέρης σε υπερφωσφαταιμικούς παιδιατρικούς ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (XNN) αξιολογήθηκαν σε μια πολυκεντρική μελέτη που περιλάμβανε μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο Περίοδο Σταθερής Δόσης (FDP) διάρκειας 2 εβδομάδων και στη συνέχεια μια ανοικτή Περίοδο Τιτλοποίησης της Δόσης (DTP) ενός σκέλους, διάρκειας 6 μηνών. Στη μελέτη τυχαιοποιήθηκαν συνολικά 101 ασθενείς (6 έως 18 ετών με εύρος BSA από 0,8 m² έως 2,4 m²). Σαράντα εννέα (49) ασθενείς έλαβαν ανθρακική σεβελαμέρη και 51 ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο κατά την FDP διάρκειας 2 εβδομάδων. Στη συνέχεια, όλοι οι ασθενείς έλαβαν ανθρακική σεβελαμέρη για την DTP διάρκειας 26 εβδομάδων. Η μελέτη πέτυχε το κύριο καταληκτικό σημείο, δηλαδή, η ανθρακική σεβελαμέρη μείωσε τα επίπεδα φωσφόρου στον ορό με μία μέση διαφορά LS -0,90 mg/dL έναντι του εικονικού φαρμάκου, καθώς και τα δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία της. Σε παιδιατρικούς ασθενείς με υπερφωσφαταιμία οφειλόμενη σε XNN, η ανθρακική σεβελαμέρη μείωσε σημαντικά τα επίπεδα φωσφόρου στον ορό σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο κατά την FDP διάρκειας 2 εβδομάδων. Η ανταπόκριση στη θεραπεία διατηρήθηκε στους παιδιατρικούς ασθενείς που έλαβαν ανθρακική σεβελαμέρη κατά την ανοικτή DTP διάρκειας 6 μηνών. Το 27% των παιδιατρικών ασθενών πέτυχαν το κατάλληλο για την ηλικία τους επίπεδο φωσφόρου στον ορό στο τέλος της θεραπείας. Τα ποσοστά ήταν 23% και 15% στην υποομάδα των ασθενών που υποβάλλονταν σε αιμοκάθαρση και περιτοναϊκή κάθαρση, αντίστοιχα. Η ανταπόκριση στη θεραπεία κατά την FDP διάρκειας 2 εβδομάδων δεν επηρεάστηκε από την επιφάνεια σώματος (BSA), ωστόσο δεν παρατηρήθηκε ανταπόκριση σε παιδιατρικούς ασθενείς με προκαταρκτικό επίπεδο φωσφόρου <7,0 mg/dL. Οι περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν ως σχετιζόμενες ή πιθανώς σχετιζόμενες με την ανθρακική σεβελαμέρη ήταν γαστρεντερικής φύσεως. Δεν προσδιορίστηκαν νέοι κίνδυνοι ή σήματα ασφάλειας με τη χρήση της ανθρακικής σεβελαμέρης κατά τη διάρκεια της μελέτης.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Δεν έχουν διεξαχθεί φαρμακοκινητικές μελέτες με ανθρακική σεβελαμέρη. Η υδροχλωρική σεβελαμέρη, η οποία περιέχει το ίδιο ενεργό τμήμα με την ανθρακική, δεν απορροφάται από τον γαστρεντερικό σωλήνα, σύμφωνα με μελέτες απορρόφησης που πραγματοποιήθηκαν σε υγιείς εθελοντές.

Σε κλινική δοκιμή διάρκειας ενός έτους, δεν παρατηρήθηκε καμία ένδειξη συσσώρευσης της σεβελαμέρης. Ωστόσο, η πιθανή απορρόφηση και συσσώρευση της σεβελαμέρης κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας (> ένα έτος) δεν μπορεί να αποκλειστεί πλήρως.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα με τη σεβελαμέρη δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων και γονοτοξικότητας.

Μελέτες καρκινογόνου δράσης με από του στόματος υδροχλωρική σεβελαμέρη διεξήχθησαν σε ποντίκια (δόσεις έως 9 g/kg/ημέρα) και επίμυες (0,3, 1, ή 3 g/kg/ημέρα). Υπήρξε αυξημένη επίπτωση θηλώματος εκ μεταβατικών κυττάρων της ουροδόχου κύστης σε άρρνες επίμυες στην ομάδα υψηλής δόσης (ανθρώπινη ισοδύναμη δόση διπλάσια της μέγιστης δόσης κλινικής δοκιμής των 14,4 g). Δεν παρατηρήθηκε αυξημένη επίπτωση όγκων σε ποντίκια (ανθρώπινη ισοδύναμη δόση 3πλάσια της μέγιστης δόσης κλινικής δοκιμής).

Σε μία *in vitro* κυτταρογενετική εξέταση θηλαστικών με μεταβολική ενεργοποίηση, η χρήση της υδροχλωρικής σεβελαμέρης προκάλεσε στατιστικά σημαντική αύξηση στον αριθμό των δομικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών. Η υδροχλωρική σεβελαμέρη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος στη βακτηριακή δοκιμή μετάλλαξης Ames.

Σε επίμυες και σκύλους, η σεβελαμέρη μείωσε την απορρόφηση των λιποδιαλυτών βιταμινών D, E και K (πηκτικοί παράγοντες) και του φολικού οξέος.

Παρατηρήθηκαν ελλείμματα στην σκελετική οστεοποίηση σε αρκετές θέσεις σε έμβρυα θηλυκών επίμυων στους οποίους δόθηκε σεβελαμέρη σε ενδιάμεσες και υψηλές δόσεις (ανθρώπινη ισοδύναμη δόση μικρότερη από την μέγιστη δόση κλινικής δοκιμής των 14,4 g). Οι επιδράσεις ενδέχεται να είναι δευτερογενείς λόγω μείωσης της βιταμίνης D.

Σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε κουνέλια που βρίσκονταν σε εγκυμοσύνη, την περίοδο της οργανογένεσης, με από του στόματος χορήγηση (μέσω λάχανου) υδροχλωρικής σεβελαμέρης, παρατηρήθηκε αύξηση στις περιπτώσεις πρώιμων απορροφήσεων, όταν τους χορηγήθηκαν υψηλές δόσεις (ανθρώπινη ισοδύναμη δόση διπλάσια της μέγιστης δόση κλινικής δοκιμής).

Η υδροχλωρική σεβελαμέρη δεν επηρέασε τη γονιμότητα αρσενικών ή θηλυκών επίμυων σε μια μελέτη χορήγησης με τη διατροφή στην οποία τα θηλυκά υποβάλλονταν σε αγωγή από 14 ημέρες πριν το ζευγάρι και σε όλη την κύηση και τα αρσενικά υποβάλλονταν σε αγωγή για 28 ημέρες πριν το ζευγάρι. Η υψηλότερη δόση σε αυτήν τη μελέτη ήταν 4,5 g/kg/ημέρα (ανθρώπινη ισοδύναμη δόση διπλάσια της μέγιστης δόσης κλινικής δοκιμής των 13 g/ημέρα, βάσει σύγκρισης του σχετικού BSA).

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου:

Μονοϋδρική λακτόζη

Διοξειδίο του πυριτίου, άνυδρο κολλοειδές

Στεατικός ψευδάργυρος

Επικάλυψη υμενίου:

Υπρομελλόζη (E464)

Διακετυλικά μονογλυκερίδια

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το προϊόν αυτό δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Φιαλίδια από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE), με καπάκι πολυπροπυλενίου, που περιέχουν 180, 200 ή 210 δισκία η κάθε φιάλη (με ή χωρίς εξωτερικό χάρτινο κουτί).

Πολυσυσκευασίες που περιλαμβάνουν 2 φιαλίδια με 180, 200 ή 210 δισκία η κάθε φιάλη (2 φιαλίδια με ένα εξωτερικό χάρτινο κουτί).

Πολυσυσκευασίες που περιλαμβάνουν 3 φιαλίδια με 180, 200 ή 210 δισκία η κάθε φιάλη (3 φιαλίδια με ένα εξωτερικό χάρτινο κουτί).

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Καμία ειδική υποχρέωση.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας:

Mylan S.A.S., 117 Allee des Parcs, 69 800 Saint Priest, Γαλλία

Τοπικός Αντιπρόσωπος:

Generics Pharma Hellas ΕΠΕ, Αγίου Δημητρίου 63, 17456, Άλιμος, Ελλάδα,
τηλ: 210-9936410

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

45434/15-04-2019

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 29 Αυγούστου 2016

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 15 Απριλίου 2019

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ