

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

SEVELAMER/FARAN 800 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε δισκίο περιέχει 800 mg sevelamer carbonate (ανθρακική σεβελαμέρη).

Έκδοχα με γνωστή δράση:

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 286,25 mg lactose monohydrate.

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

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο.

Οσείδη, λευκά έως υπόλευκα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία (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/FARAN ενδείκνυται για τον έλεγχο της υπερφωσφαταιμίας σε ενήλικες ασθενείς που υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση ή περιτοναϊκή κάθαρση.

Το SEVELAMER/FARAN ενδείκνυται επίσης για τον έλεγχο της υπερφωσφαταιμίας σε ενήλικες ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (XNN) μη υποβαλλόμενους σε κάθαρση με φώσφορο ορού  $\geq 1,78$  mmol/l.

Το SEVELAMER/FARAN θα πρέπει να χρησιμοποιείται εντός του πλαισίου μίας πολλαπλής θεραπευτικής προσέγγισης, η οποία θα μπορούσε να περιλαμβάνει συμπλήρωμα ασβεστίου, 1,25-διυδροξυ βιταμίνη D<sub>3</sub> 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 του sevelamer carbonate είναι 2,4 g ή 4,8 g την ημέρα με βάση τις κλινικές ανάγκες και τα επίπεδα φωσφόρου του ορού. Το SEVELAMER/FARAN πρέπει να λαμβάνεται τρεις φορές την ημέρα με τα γεύματα.

Επίπεδα φωσφόρου του ορού ασθενών	Συνολική ημερήσια δόση sevelamer carbonate που πρέπει να ληφθεί σε 3 γεύματα 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 ήταν προηγουμένως σε αγωγή με δεσμευτικά του φωσφόρου [sevelamer

hydrochloride (υδροχλωρική σεβελαμέρη) ή με βάση το ασβέστιο], το SEVELAMER/FARAN θα πρέπει να δίνεται σε βάση γραμμαρίου προς γραμμάριο 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 sevelamer carbonate να τιτλοποιείται με προσαυξήσεις των 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 sevelamer carbonate 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 πραγματοποιηθεί μελέτες σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

##### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του SEVELAMER/FARAN σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών ή σε παιδιά με επιφάνεια σώματος (BSA) μικρότερη από 0,75 m<sup>2</sup> δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του SEVELAMER/FARAN σε παιδιά ηλικίας άνω των 6 ετών και με BSA μεγαλύτερη από 0,75 m<sup>2</sup> 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

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/FARAN θα πρέπει να λαμβάνεται μαζί 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 του sevelamer carbonate δεν έχουν επιβεβαιωθεί σε ενήλικες ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο μη υποβαλλόμενους σε κάθαρση με φώσφορο ορού < 1,78 mmol/l. Για το λόγο αυτό, δεν συνιστάται επί του παρόντος για χρήση σε τέτοιους ασθενείς.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του sevelamer carbonate δεν έχουν επιβεβαιωθεί σε ασθενείς με τις ακόλουθες διαταραχές:

- δυσφαγία
- διαταραχές κατάποσης
- σοβαρές διαταραχές γαστρεντερικής κινητικότητας όπως μη θεραπευθείσα ή σοβαρή γαστροπάρηση, 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/FARAN θα πρέπει να ξεκινά μόνο μετά από προσεκτική αξιολόγηση του λόγου οφέλους / κινδύνου. Εάν ξεκινήσει η θεραπεία, οι ασθενείς που πάσχουν από αυτές τις διαταραχές θα πρέπει να παρακολουθούνται. Η θεραπεία με SEVELAMER/FARAN 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 sevelamer hydrochloride (καψάκια/δισκία), που περιέχει το ίδιο ενεργό τμήμα του sevelamer carbonate. Η δυσκοιλιότητα ενδέχεται να αποτελεί ένα πρόδρομο σύμπτωμα. Οι ασθενείς με δυσκοιλιότητα θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά ενόσω είναι σε θεραπεία με SEVELAMER/FARAN. Η αγωγή θα πρέπει να επαναξιολογείται σε ασθενείς που αναπτύσσουν σοβαρή δυσκοιλιότητα ή άλλα σοβαρά γαστρεντερικά συμπτώματα.

#### Ανεπάρκεια λιποδιαλυτών βιταμινών και φολικού

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 το sevelamer carbonate 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 sevelamer carbonate. 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 sevelamer carbonate. Τα επίπεδα φολικού οξέος θα πρέπει να αξιολογούνται τακτικά στους ασθενείς που δεν λαμβάνουν συμπληρωματικό φολικό οξύ αλλά είναι υπό θεραπεία με σεβελαμέρη.

#### Υπασβεστιαμία/υπερασβεστιαμία

Οι ασθενείς με XNN μπορεί να αναπτύξουν υπασβεστιαμία ή υπερασβεστιαμία. Το sevelamer carbonate δεν περιέχει καθόλου ασβέστιο. Τα επίπεδα ασβεστίου του ορού επομένως θα πρέπει να παρακολουθούνται σε τακτικά διαστήματα και θα πρέπει να δίνεται στοιχειώδες ασβέστιο ως συμπλήρωμα αν απαιτείται.

#### Μεταβολική οξέωση

Οι ασθενείς με XNN έχουν προδιάθεση για ανάπτυξη μεταβολικής οξέωσης. Ως μέρος της ορθής κλινικής πρακτικής, συνιστάται επομένως παρακολούθηση των επιπέδων των διττανθρακικών στον ορό.

#### 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 μελέτη με sevelamer hydrochloride αναφέρθηκε μεγαλύτερος αριθμός περιπτώσεων περιτονίτιδας στην ομάδα σεβελαμέρης από ό,τι στην ομάδα ελέγχου. Οι ασθενείς 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 που σχετίζονται με περιτονίτιδα.

#### Δυσκολίες κατάποσης (πνιγμός)

Έχουν αναφερθεί σπάνιες περιπτώσεις δυσκολίας κατάποσης των δισκίων SEVELAMER/FARAN. Πολλές από αυτές τις περιπτώσεις αφορούσαν σε ασθενείς με συνοδές παθολογικές καταστάσεις, συμπεριλαμβανομένων διαταραχών κατάποσης ή ανωμαλιών του οισοφάγου. Η επαρκής ικανότητα κατάποσης θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά σε ασθενείς με συνοδές παθολογικές καταστάσεις. Σε ασθενείς με ιστορικό δυσκολίας κατάποσης, θα πρέπει να εξεταστεί η χρήση κόνεως sevelamer carbonate για πόσιμο εναιώρημα.

#### Υποθυρεοειδισμός

Συνιστάται στενότερη παρακολούθηση των ασθενών με υποθυρεοειδισμό στους οποίους γίνεται συγχορήγηση sevelamer carbonate και levothyroxine (βλ. παράγραφο 4.5).

#### Υπερπαραθυρεοειδισμός

Το sevelamer carbonate δεν ενδείκνυται για τον έλεγχο του υπερπαραθυρεοειδισμού. Σε ασθενείς με δευτεροπαθή υπερπαραθυρεοειδισμό το sevelamer carbonate θα πρέπει να χρησιμοποιείται στα πλαίσια μιας πολλαπλής θεραπευτικής προσέγγισης που θα μπορούσε να περιλαμβάνει ασβέστιο ως συμπληρώματα, 1,25-διυδροξυ βιταμίνη D<sub>3</sub> ή ένα 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, διάτρηση, 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 SEVELAMER/FARAN περιέχουν λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας της γαλακτόζης, ολικής ανεπάρκειας λακτάσης ή δυσασπορρόφησης 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.

#### Ciprofloxacin

Σε μελέτες αλληλεπιδράσεων σε υγιείς εθελοντές, το sevelamer hydrochloride που περιέχει το ίδιο ενεργό τμήμα όπως το sevelamer carbonate, μείωσε τη βιοδιαθεσιμότητα του ciprofloxacin κατά περίπου 50% κατά τη συγχορήγηση με sevelamer hydrochloride σε μία μελέτη εφάπαξ δόσης. Κατά συνέπεια, το sevelamer carbonate δεν θα πρέπει να λαμβάνεται ταυτόχρονα με ciprofloxacin.

#### Ciclosporin, mycophenolate mofetil και tacrolimus σε μεταμοσχευθέντες ασθενείς

Μειωμένα επίπεδα ciclosporin, mycophenolate mofetil και tacrolimus έχουν αναφερθεί σε μεταμοσχευθέντες ασθενείς όταν συγχορηγήθηκαν με sevelamer hydrochloride χωρίς καμία κλινική συνέπεια (π.χ. απόρριψη μοσχεύματος). Η πιθανότητα μιας αλληλεπίδρασης δεν μπορεί να αποκλειστεί και θα πρέπει να γίνεται στενή παρακολούθηση των συγκεντρώσεων στο αίμα των ciclosporin, mycophenolate mofetil και tacrolimus κατά τη διάρκεια της χρήσης συνδυασμού και μετά τη διακοπή του.

#### Levothyroxine

Πολύ σπάνιες περιπτώσεις υποθυρεοειδισμού έχουν αναφερθεί σε ασθενείς στους οποίους

συγχορηγήθηκε με sevelamer hydrochloride, που περιέχει το ίδιο ενεργό τμήμα όπως το sevelamer carbonate, και levothyroxine. Συνιστάται επομένως στενότερη παρακολούθηση των επιπέδων θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH) σε ασθενείς που λαμβάνουν sevelamer carbonate και levothyroxine.

#### 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/FARAN και μπορεί να εξεταστεί η παρακολούθηση των επιπέδων του αίματος.

#### Αναστολείς της αντλίας πρωτονίων

Από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία, πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί περιπτώσεις αυξημένων επιπέδων φωσφορικών σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς της αντλίας πρωτονίων συγχορηγούμενους με sevelamer carbonate. Πρέπει να δίδεται προσοχή κατά τη συνταγογράφηση των αναστολέων της αντλίας πρωτονίων σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με SEVELAMER/FARAN. Τα επίπεδα φωσφορικών στον ορό πρέπει να παρακολουθούνται και η δοσολογία του SEVELAMER/FARAN να προσαρμόζεται ανάλογα.

#### Βιοδιαθεσιμότητα

Το sevelamer carbonate 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 το sevelamer carbonate, ή ο ιατρός θα πρέπει να λάβει υπόψη την παρακολούθηση των επιπέδων στο αίμα.

#### Digoxin, warfarin, enalapril ή metoprolol

Σε μελέτες αλληλεπιδράσεων σε υγιείς εθελοντές, το sevelamer hydrochloride, που περιέχει το ίδιο ενεργό τμήμα με το sevelamer carbonate, δεν είχε επίδραση στη βιοδιαθεσιμότητα των digoxin, warfarin, enalapril ή metoprolol.

### **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. Το sevelamer carbonate 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 το sevelamer carbonate θα πρέπει να ληφθεί λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας με sevelamer carbonate για τη γυναίκα.

#### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδραση της σεβελαμέρης στη γονιμότητα των ανθρώπων. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν ότι η σεβελαμέρη δεν επηρέασε 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 Επιδράσεις 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 sevelamer hydrochloride και 245 υποβλήθηκαν σε θεραπεία με sevelamer carbonate), 97 ασθενείς σε περιτοναϊκή κάθαρση με διάρκεια αγωγής 12 εβδομάδες (υποβλήθηκαν όλοι σε θεραπεία με sevelamer hydrochloride) και 128 ασθενείς με XNN μη υποβαλλόμενους σε κάθαρση με διάρκεια αγωγής από 8 έως 12 εβδομάδες (79 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με sevelamer hydrochloride και 49 υποβλήθηκαν σε θεραπεία με sevelamer carbonate).

Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρουσιάστηκαν κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών 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 του ανοσοποιητικού συστήματος			Υπερευαισθησία*	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Ναυτία, έμετος, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, δυσκοιλιότητα	Διάρροια, δυσπεψία, μετεωρισμός, κοιλιακό άλγος		Εντερική απόφραξη, ειλεός/ατελής ειλεός, διάτρηση του εντέρου <sup>1</sup> , γαστρεντερική αιμορραγία* <sup>1</sup> , εντερική εξέλκωση* <sup>1</sup> , γαστρεντερική νέκρωση* <sup>1</sup> , κολίτιδα* <sup>1</sup> , εντερική μάζα* <sup>1</sup>
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού				Κνησμός, εξάνθημα

Παρακλινικές εξετάσεις				Εναπόθεση κρυστάλλων σεβελαμέρης*1
------------------------	--	--	--	------------------------------------

\*εμπειρία μετά την κυκλοφορία

<sup>1</sup> Βλέπε προειδοποιήσεις για τις φλεγμονώδεις διαταραχές του γαστρεντερικού στην παράγραφο 4.4

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Γενικά, το προφίλ ασφάλειας σε παιδιά και εφήβους (ηλικίας 6 έως 18 ετών) είναι παρόμοιο με το προφίλ ασφάλειας 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, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα. Τηλ: +30 213 2040380/337. Φαξ: +30 210 6549585. Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>.

### **4.9 Υπερδοσολογία**

Το sevelamer hydrochloride, που περιέχει το ίδιο δραστικό τμήμα με το sevelamer carbonate, δόθηκε σε φυσιολογικούς υγείς εθελοντές σε δόσεις έως 14 γραμμάρια την ημέρα για οχτώ ημέρες χωρίς καμία ανεπιθύμητη ενέργεια. Σε ασθενείς με ΧΝΝ, η μέγιστη μέση ημερήσια δόση που μελετήθηκε ήταν 14,4 γραμμάρια sevelamer carbonate 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: Λοιπά θεραπευτικά προϊόντα, φάρμακα για θεραπεία της υπερκαλιαιμίας και της υπερφωσφαταιμίας. Κωδικός ATC: V03A E02.

#### Μηχανισμός δράσης

Το SEVELAMER/FARAN περιέχει σεβελαμέρη, ένα μη απορροφώσιμο φωσφοροδεσμεινικό πολυμερές σταθροδεσμών, χωρίς μέταλλο και ασβέστιο. Η σεβελαμέρη περιέχει πολλαπλές αμίνες που διαχωρίζονται με ένα άτομο άνθρακα από το σκελετό του πολυμερούς. Οι αμίνες πρωτονιώνονται στο στόμαχο. 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 δεσμεινικών φωσφόρου.

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Σε δύο τυχαίοποιημένες, διασταυρούμενες κλινικές μελέτες, το sevelamer carbonate, τόσο ως σκεύασμα δισκίων όσο και ως σκεύασμα κόνεως, χορηγούμενο τρεις φορές την ημέρα έχει αποδειχτεί ότι είναι θεραπευτικά ισοδύναμο με το sevelamer hydrochloride και επομένως είναι αποτελεσματικό στον έλεγχο του φωσφόρου του ορού σε ασθενείς με ΧΝΝ που υποβάλλονται σε



αιμοκάθαρση.

Η πρώτη μελέτη κατέδειξε ότι δισκία sevelamer carbonate με δοσολογικό σχήμα τρεις φορές την ημέρα ήταν ισοδύναμα με δισκία sevelamer hydrochloride 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 αμφοτέρωτα τα sevelamer carbonate και sevelamer hydrochloride). Η δεύτερη μελέτη κατέδειξε ότι η κόνις sevelamer carbonate με δοσολογικό σχήμα τρεις φορές την ημέρα ήταν ισοδύναμη με δισκία sevelamer hydrochloride 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 sevelamer carbonate και  $1,7 \pm 0,4$  mmol/l για δισκία sevelamer hydrochloride).

Στις κλινικές μελέτες σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς, η σεβελαμέρη μόνη της δεν είχε σταθερή και κλινικά σημαντική επίδραση στην άθικτη παραθυροειδή 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 υπερπαραθυροειδισμό το sevelamer carbonate θα πρέπει να χρησιμοποιείται στα πλαίσια μιας πολλαπλής θεραπευτικής προσέγγισης που θα μπορούσε να περιλαμβάνει ασβέστιο ως συμπληρώματα, 1,25-διυδροξυ βιταμίνη D<sub>3</sub>, 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 A, D, E και K.

Η σεβελαμέρη δεν περιέχει ασβέστιο και μειώνει την επίπτωση υπερασβεστιαϊκών 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 αποδείχτηκε ότι διατηρήθηκαν καθόλη τη διάρκεια μιας μελέτης με παρακολούθηση ενός έτους. Αυτή η πληροφορία ελήφθη από μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκε sevelamer hydrochloride.

#### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του sevelamer carbonate 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 m<sup>2</sup> έως 2,4 m<sup>2</sup>). Σαράντα εννέα (49) ασθενείς έλαβαν sevelamer carbonate και 51 ασθενείς έλαβαν εικονικό φάρμακο κατά την FDP διάρκειας 2 εβδομάδων. Στη συνέχεια, όλοι οι ασθενείς έλαβαν sevelamer carbonate για την DTP διάρκειας 26 εβδομάδων. Η μελέτη πέτυχε το κύριο καταληκτικό σημείο, δηλαδή, το sevelamer carbonate 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, το sevelamer carbonate 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 sevelamer carbonate 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 το 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 το sevelamer carbonate ήταν γαστρεντερικής φύσεως. Δεν προσδιορίστηκαν νέοι κίνδυνοι ή σήματα ασφάλειας με τη χρήση του sevelamer carbonate κατά τη διάρκεια της μελέτης.

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Δεν έχουν διεξαχθεί φαρμακοκινητικές μελέτες με το sevelamer carbonate. Το sevelamer hydrochloride, που περιέχει το ίδιο ενεργό τμήμα με το sevelamer carbonate, δεν απορροφάται από τον γαστρεντερικό σωλήνα, όπως επιβεβαιώθηκε από μία μελέτη απορρόφησης σε υγιείς εθελοντές.

Σε μια κλινική δοκιμή ενός έτους, δεν παρατηρήθηκε καμία ένδειξη συσσώρευσης της σεβελαμέρης. Ωστόσο, η δυναμική απορρόφηση και συσσώρευση της σεβελαμέρης κατά τη διάρκεια μακροπρόθεσμης χρόνιας 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 sevelamer hydrochloride 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, το sevelamer hydrochloride προκάλεσε στατιστικά σημαντική αύξηση στον αριθμό των δομικών χρωμοσωμικών ανωμαλιών. Το sevelamer hydrochloride δεν ήταν μεταλλαξιογόνο 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 κουνέλια που κυοφορούν στα οποία δόθηκαν από του στόματος δόσεις sevelamer hydrochloride δια σίτισης κατά την οργανογένεση, μια αύξηση των πρώιμων εμβρυϊκών απορροφήσεων προέκυψε στην ομάδα υψηλής δόσης (ανθρώπινη ισοδύναμη δόση διπλάσια της μέγιστης δόσης κλινικής δοκιμής).

Το sevelamer hydrochloride 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 ζευγάρωμα και σε όλη την κύηση και τα αρσενικά υποβάλλονταν σε αγωγή για 28 ημέρες πριν το ζευγάρωμα. 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:

Lactose monohydrate

Silica, colloidal anhydrous

Zinc stearate

#### Επικάλυση υμενίου:

Hypromellose (E464)

Diacetylated monoglycerides

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Για το φάρμακο αυτό δεν απαιτούνται ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

#### Συσκευασίες

#### *1. Συσκευασίες που εγκρίθηκαν κατά την αμοιβαία διαδικασία*

Φιάλες από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) με πώμα από πολυπροπυλένιο που περιέχουν 180, 200 ή 210 δισκία ανά φιάλη (με και χωρίς εξωτερικό χάρτινο περιέκτη).

Πολλαπλή συσκευασία που περιέχει δύο φιάλες με 180, 200 ή 210 δισκία ανά φιάλη (2 φιάλες σε έναν εξωτερικό χάρτινο περιέκτη).

Πολλαπλή συσκευασία που περιέχει τρεις φιάλες με 180, 200 ή 210 δισκία ανά φιάλη (3 φιάλες σε έναν εξωτερικό χάρτινο περιέκτη).

Οι φιάλες HDPE περιέχουν ένα υλικό αφύγρανσης.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

#### *2. Συσκευασίες που θα κυκλοφορούν στην ελληνική αγορά*

Φιάλες με 180 δισκία ανά φιάλη (1 ή 2 φιάλες, σε έναν εξωτερικό χάρτινο περιέκτη).

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Καμία ειδική υποχρέωση.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

ΦΑΡΑΝ Α.Β.Ε.Ε.,

Αχαΐας 5 & Τροιζηνίας, 14564 Νέα Κηφισιά, Αττική.

Τηλ. 210 6254175.

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

14422/18-02-2019

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 04 Νοεμβρίου 2016

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 18 Φεβρουαρίου 2019

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

{ΗΗ/ΜΜ/ΕΕΕΕ}