

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sevelamer Teva 800 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 800 mg di sevelamer carbonato.

Eccipienti con effetti noti: ogni compressa rivestita con film contiene 286,25 mg di lattosio monoidrato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Compresse di colore bianco-biancastro, di forma ovale (20 mm x 7 mm), senza linea di frattura, con impressa la scritta 'SVL' su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Sevelamer Teva è indicato per il controllo dell'iperfosfatemia in pazienti adulti sottoposti ad emodialisi o a dialisi peritoneale.

Sevelamer Teva è inoltre indicato nel controllo dell'iperfosfatemia in pazienti adulti con patologia renale cronica non sottoposti a dialisi con fosforo sierico $\geq 1,78$ mmol/l.

Sevelamer Teva deve essere usato nel contesto di un approccio politerapeutico che potrebbe includere integratori di calcio, 1,25-diidrossi-vitamina D₃ o uno dei suoi analoghi per controllare lo sviluppo della malattia ossea renale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Dose iniziale

La dose iniziale raccomandata per sevelamer carbonato è 2,4 g o 4,8 g al giorno, sulla base delle esigenze cliniche e dei livelli di fosforo sierico. Sevelamer Teva deve essere assunto tre volte al giorno, con i pasti.

Livello di fosforo sierico nei pazienti	Dose giornaliera totale di sevelamer carbonato
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*

* Più successiva titolazione in base alle istruzioni

Per pazienti che hanno precedentemente assunto chelanti del fosfato (sevelamer cloridrato o a base di calcio), la somministrazione di Sevelamer Teva deve avvenire grammo per grammo, con monitoraggio dei livelli di fosfatemia per garantire le dosi giornaliere ottimali.

Titolazione e mantenimento

Si devono monitorare i livelli di fosfatemia e si deve titolare la dose di sevelamer carbonato ogni 2-4 settimane, fino a raggiungere un livello accettabile di fosforo sierico, con successivo regolare monitoraggio.

I pazienti che assumono Sevelamer Teva devono attenersi alle diete prescritte.

Nella pratica clinica, il trattamento sarà continuo, in base all'esigenza di controllare i livelli di fosforo, la dose prevista sarà in media circa 6 g al giorno.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Sevelamer Teva non sono state stabilite nei bambini di età inferiore a 18 anni.

Sevelamer Teva non è raccomandato nei bambini di età inferiore a 18 anni.

Modo di somministrazione

Le compresse devono essere ingerite intere e non devono essere schiacciate, masticate o spezzettate prima della somministrazione.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipfosfatemia
- Occlusione intestinale

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

L'efficacia e la sicurezza di Sevelamer Teva non sono state studiate nei bambini di età inferiore a 18 anni.

La sicurezza e l'efficacia di Sevelamer Teva non sono state stabilite nei pazienti adulti con patologia renale cronica non sottoposti a dialisi con fosforo sierico <1,78 mmol/l. Pertanto, attualmente l'uso di Sevelamer Teva non è raccomandato in questi pazienti.

La sicurezza e l'efficacia di Sevelamer Teva non sono state determinate nei pazienti affetti dai disordini seguenti:

- disfagia
- disturbi della deglutizione
- gravi disordini della motilità gastrointestinale compresa gastroparesi grave o non trattata, ritenzione di contenuto gastrico e anomalie o irregolarità della motilità intestinale
- malattia infiammatoria intestinale attiva
- chirurgia maggiore del tratto gastrointestinale

Pertanto, si deve procedere con cautela nell'uso di Sevelamer Teva in questi pazienti.

Occlusione intestinale e ileo/subileo

In casi molto rari, nei pazienti sono stati osservati occlusione intestinale e ileo/subileo durante il trattamento con sevelamer cloridrato, che contiene la stessa frazione attiva di sevelamer carbonato. La stipsi può rappresentare un sintomo prodromico. I pazienti che soffrono di stipsi devono essere monitorati attentamente durante il trattamento con Sevelamer Teva. Il trattamento con Sevelamer Teva deve essere rivalutato in caso di pazienti che sviluppano grave stipsi o altri sintomi gastrointestinali gravi.

Vitamine liposolubili

I pazienti affetti da CKD (*chronic kidney disease*, patologia renale cronica) possono manifestare una carenza di vitamine liposolubili A, D, E e K, a seconda della dieta e della gravità della patologia. Non è possibile escludere che Sevelamer Teva possa legarsi alle vitamine liposolubili contenute negli alimenti ingeriti. Nei pazienti che assumono sevelamer ma nessun integratore vitaminico, si devono valutare a intervalli regolari i livelli sierici di vitamina A, D, E e K. In caso di necessità, si raccomanda di somministrare integratori vitaminici. Per i pazienti con CKD non sottoposti a dialisi si raccomanda la somministrazione di integratori di vitamina D (circa 400 UI di vitamina D nativa al giorno), che può essere parte di un preparato multivitaminico da assumere lontano dalla dose di Sevelamer Teva. Nei pazienti sottoposti a dialisi peritoneale, è raccomandato un monitoraggio supplementare di vitamine liposolubili e di acido folico, poiché in uno studio clinico su questi pazienti i livelli di vitamina A, D, E e K non sono stati misurati.

Carenza di folato

Attualmente vi sono dati insufficienti per escludere la possibilità di carenza di folato durante il trattamento a lungo termine con Sevelamer Teva.

Ipocalcemia/ipercalcemia

I pazienti con CKD possono sviluppare ipocalcemia o ipercalcemia. Sevelamer Teva non contiene calcio. Di conseguenza, si devono monitorare a intervalli regolari i livelli sierici di calcio e somministrare un integratore di calcio elementare, se necessario.

Acidosi metabolica

I pazienti con patologia renale cronica sono predisposti a sviluppare acidosi metabolica. Nell'ambito della buona pratica clinica, si raccomanda pertanto il monitoraggio dei livelli di bicarbonato sierico.

Peritonite

I pazienti dializzati sono soggetti a taluni rischi di infezione insiti nella specifica modalità di dialisi. La peritonite è una complicanza nota nei pazienti sottoposti a dialisi peritoneale, e in uno studio clinico su sevelamer cloridrato è stato riferito un maggior numero di casi di peritonite nel gruppo di sevelamer rispetto al gruppo di controllo. I pazienti che sottoposti a dialisi peritoneale devono essere seguiti attentamente, a garanzia dell'uso di un'appropriata tecnica asettica e della tempestiva identificazione e gestione di qualsiasi segno e sintomo associato alla peritonite.

Difficoltà di deglutizione e soffocamento

Sono state riportate raramente difficoltà di deglutizione delle compresse di Sevelamer Teva. Molti di questi casi riguardavano pazienti con condizioni di comorbidità, tra cui disturbi della deglutizione o anomalie esofagee. Pertanto si deve procedere con cautela quando Sevelamer Teva viene somministrato a pazienti con difficoltà di deglutizione. Per i pazienti con difficoltà di deglutizione, Tevasevelamer carbonato è disponibile anche nella formulazione polvere per sospensione orale.

Medicinali antiaritmici e anticonvulsivanti

Si deve procedere con cautela nel prescrivere Sevelamer Teva ai pazienti che assumono anche medicinali antiaritmici e anticonvulsivanti (vedere paragrafo 4.5).

Ipotiroidismo

È raccomandato un più attento monitoraggio dei pazienti affetti da ipotiroidismo ai quali vengano somministrati in concomitanza sevelamer carbonato e levotiroxina (vedere paragrafo 4.5).

Trattamento cronico a lungo termine

Da uno studio clinico della durata di un anno non è emersa evidenza di accumulo di sevelamer. Tuttavia, non è possibile escludere del tutto il potenziale assorbimento e accumulo di sevelamer nel trattamento cronico a lungo termine (superiore ad un anno) (vedere paragrafo 5.2).

Iperparatiroidismo

Sevelamer Teva non è indicato per controllare l'iperparatiroidismo. Nei pazienti affetti da iperparatiroidismo secondario, Sevelamer Teva deve

essere usato nel contesto di un approccio multiterapeutico, che potrebbe includere integratori di calcio, 1,25-diidrossi-vitamina D₃ o uno dei suoi analoghi, per ridurre i livelli dell'ormone paratiroideo intatto (iPTH).

Intolleranza al lattosio

Sevelamer Teva contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione nei pazienti dializzati.

Negli studi di interazione su volontari sani, sevelamer cloridrato, che contiene la stessa frazione attiva di Sevelamer Teva, ha ridotto la biodisponibilità di ciprofloxacina di circa il 50% quando viene somministrata in concomitanza a sevelamer cloridrato, nell'ambito di uno studio monodose. Di conseguenza, Sevelamer Teva non deve essere assunto contemporaneamente alla ciprofloxacina.

Ridotti livelli di ciclosporina, micofenolato mofetil e tacrolimo sono stati riportati in pazienti reduci da trapianto, con somministrazione concomitante con sevelamer cloridrato, senza conseguenze cliniche (ossia rigetto del trapianto). Non è possibile escludere delle interazioni, pertanto si deve considerare un attento monitoraggio delle concentrazioni ematiche di ciclosporina, micofenolato mofetil e tacrolimo durante l'uso dell'associazione e dopo la sua sospensione.

Casi molto rari di ipotiroidismo sono stati riportati nei pazienti con somministrazione concomitante di sevelamer cloridrato, che contiene la stessa frazione attiva di sevelamer carbonato, e levotiroxina. Pertanto, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli di ormone tireostimolante (TSH) nei pazienti che ricevono sevelamer carbonato e levotiroxina.

I pazienti che assumono farmaci antiaritmici per il controllo delle aritmie e anticonvulsivanti per il controllo di disordini convulsivi sono stati esclusi dagli studi clinici. Si deve procedere con cautela al momento di prescrivere Sevelamer Teva ai pazienti che assumono anche questi medicinali.

In studi di interazione su volontari sani, sevelamer cloridrato, che contiene la stessa frazione attiva di Sevelamer Teva, non ha avuto effetti sulla biodisponibilità di digossina, warfarin, enalapril o metoprololo.

Sevelamer Teva non è assorbito e può influire sulla biodisponibilità di altri medicinali. Al momento di somministrare qualunque medicinale, laddove un'eventuale riduzione della biodisponibilità possa avere un effetto clinicamente significativo sulla sicurezza o sull'efficacia, il medicinale deve essere somministrato almeno un'ora prima, o almeno tre ore dopo,

l'assunzione di Sevelamer Teva, oppure il medico deve considerare il controllo dei livelli ematici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati riguardanti l'uso di sevelamer in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva con la somministrazione di sevelamer a dosi elevate nei ratti (vedere paragrafo 5.3). È stato inoltre dimostrato che sevelamer riduce l'assorbimento di numerose vitamine, compreso l'acido folico (vedere paragrafo 4.4 e 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Sevelamer Teva deve essere somministrato a donne in gravidanza solo se strettamente necessario e dopo un'attenta analisi del rapporto rischio/beneficio sia per la madre che per il feto.

Allattamento

Non è noto se sevelamer venga escreto nel latte materno umano. Il fatto che sevelamer non venga assorbito rende improbabile la sua escrezione nel latte materno. La decisione di proseguire/interrompere l'allattamento o proseguire/interrompere la terapia con Sevelamer Teva deve essere presa considerando il beneficio dell'allattamento per il bambino e quello della terapia con Sevelamer Teva per la donna.

Fertilità

Non vi sono dati riguardanti l'effetto di sevelamer sulla fertilità nell'uomo. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato che sevelamer non compromette la fertilità in ratti maschi e femmine a esposizioni di dose umana equivalente al doppio della dose massima utilizzata negli studi clinici di 13 g/die in base al confronto dell'area di superficie corporea relativa.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza.

La sicurezza di sevelamer (o come carbonato o come sali cloridrati) è stata esaminata in numerosi studi clinici su un totale di 969 pazienti sottoposti ad emodialisi, con trattamenti della durata di 4 - 50 settimane (724 pazienti trattati con sevelamer cloridrato e 245 con sevelamer carbonato), 97 pazienti sottoposti a dialisi peritoneale con trattamento della durata di 12 settimane (tutti trattati con sevelamer cloridrato) e 128 pazienti con CKD non dializzati, in trattamento per 8 - 12 settimane (trattamento di 79 pazienti con sevelamer cloridrato e 49 con sevelamer carbonato).

Descrizione di reazioni avverse selezionate.

Gli effetti indesiderati più comuni ($\geq 5\%$ dei pazienti), possibilmente o probabilmente correlati a sevelamer, rientravano tutti nella classe delle patologie gastrointestinali secondo la classificazione per sistemi e organi. Gran parte di tali reazioni avverse è stata di intensità da lieve a moderata. I dati possibilmente o probabilmente correlati a sevelamer emersi da questi studi sono elencati per frequenza nella tabella che segue. La frequenza delle segnalazioni è classificata come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella delle reazioni avverse.

Patologie gastrointestinali
Molto comune: nausea, vomito, dolore addominale
Comune: diarrea, dispepsia, flatulenza, dolore addominale

Esperienze post-marketing: Durante l'utilizzo successivo alla commercializzazione, sono stati riportati casi di prurito, eruzione cutanea, occlusione intestinale, ileo/subileo e perforazione intestinale in pazienti in trattamento con sevelamer.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio. Sevelamer cloridrato, che contiene la stessa frazione attiva di sevelamer carbonato, è stato somministrato a volontari sani normali a dosi fino a 14 grammi/giorno per otto giorni, senza dare adito a effetti indesiderati. Nei pazienti con CKD, la dose giornaliera massima studiata era in media 14,4 grammi di sevelamer carbonato in una singola dose giornaliera.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Trattamento dell'ipercalemiemia e dell'iperfosfatemia. Codice ATC: V03A E02.

Sevelamer Teva contiene sevelamer, un polimero reticolato non assorbibile, chelante del fosfato e privo di metallo o calcio. Sevelamer contiene ammine multiple separate attraverso un carbonio dalla struttura centrale del polimero, che diventa protonato nello stomaco. Queste ammine protonate legano ioni carichi negativamente, come il fosfato dietetico, in sede intestinale. Legando il fosfato nel tratto intestinale e attenuandone l'assorbimento, sevelamer riduce la concentrazione sierica di fosforo. Durante la somministrazione di chelanti del fosfato è sempre necessario un regolare monitoraggio del fosforo sierico.

In due studi clinici randomizzati, in crossover, sevelamer carbonato, sia nella formulazione in compresse che in polvere, si è dimostrato equivalente dal punto di vista terapeutico a sevelamer cloridrato, se somministrato tre volte al giorno, e pertanto efficace nel controllare la fosfatemia in pazienti con CKD sottoposti ad emodialisi.

Il primo studio ha dimostrato che l'assunzione di sevelamer carbonato tre volte/die era equivalente a sevelamer cloridrato compresse tre volte/die, in 79 pazienti emodializzati trattati nell'arco di due periodi di terapia randomizzata di 8 settimane (con medie tempo-ponderate di fosforo sierico medio pari a $1,5 \pm 0,3$ mmol/l sia per sevelamer carbonato che per sevelamer cloridrato). Il secondo studio ha dimostrato equivalenza fra sevelamer carbonato polvere, somministrato tre volte al giorno, e sevelamer cloridrato compresse somministrato tre volte al giorno a 31 pazienti emodializzati affetti da iperfosfatemia (definita come livelli sierici di fosfato $> 1,78$ mmol/l), nell'arco di due periodi di trattamenti randomizzati di 4 settimane (con medie tempo-ponderate di fosfato sierico medio pari a $1,6 \pm 0,5$ mmol/l per sevelamer carbonato polvere, e $1,7 \pm 0,4$ mmol/l per sevelamer cloridrato compresse).

Negli studi clinici su pazienti emodializzati, da solo sevelamer non ha evidenziato un effetto coerente e clinicamente significativo sui livelli sierici di ormone paratiroideo intatto (iPTH). In uno studio di 12 settimane su pazienti sottoposti a dialisi peritoneale, tuttavia, sono state osservate riduzioni di iPTH analoghe a quelle per i pazienti che ricevevano calcio acetato. Nei pazienti affetti da iperparatiroidismo secondario, Sevelamer Teva deve essere usato nel contesto di un approccio multiterapeutico, che potrebbe includere calcio come integratori, 1,25-diidrossi-vitamina D₃ o uno dei suoi analoghi, per ridurre i livelli dell'ormone paratiroideo intatto (iPTH).

È stato dimostrato il legame di sevelamer agli acidi biliari *in vitro* e *in vivo*, all'interno di modelli sperimentali su animali. Il legame degli acidi biliari mediante resine a scambio ionico è un metodo comprovato per ridurre il colesterolo ematico. In studi clinici su sevelamer, sia il colesterolo medio totale che il colesterolo LDL sono calati del 15-39%. La riduzione del colesterolo è stata osservata dopo 2 settimane di trattamento e viene mantenuta con il trattamento a lungo termine. I trigliceridi, il colesterolo HDL e l'albumina non hanno subito variazioni in seguito al trattamento con sevelamer.

Poiché sevelamer lega gli acidi biliari, potrebbe interferire con l'assorbimento di vitamine liposolubili come la vitamina A, D, E e K.

Sevelamer non contiene calcio e riduce l'incidenza degli episodi di ipercalcemia, rispetto ai pazienti che assumono solo chelanti del fosfato a base di calcio. È stato dimostrato il mantenimento degli effetti di sevelamer su fosforo e calcio per tutta la durata di uno studio con follow-up di un anno. Queste informazioni sono state ottenute da studi nei quali è stato usato sevelamer cloridrato.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non sono stati effettuati studi di farmacocinetica su sevelamer carbonato. Sevelamer cloridrato, che contiene la stessa frazione attiva di sevelamer carbonato, non è assorbito dal tratto gastrointestinale, come confermato da uno studio di assorbimento su volontari sani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici su sevelamer non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute o genotossicità.

Sono stati effettuati studi di carcinogenicità con sevelamer cloridrato orale nei topi (dosi fino a 9 g/kg/die) e nei ratti (0,3, 1 o 3 g/kg/die). Vi era un'aumentata incidenza di papilloma cellulare transitorio della vescica urinaria nei ratti maschi, nel gruppo trattato con la dose elevata (dose umana equivalente al doppio della dose massima utilizzata negli studi clinici di 14,4 g). Non vi è stato alcun aumento nell'incidenza di tumori nei topi (dose umana equivalente al triplo della dose massima utilizzata negli studi clinici).

In un test citogenetico *in vitro* sui mammiferi, con attivazione metabolica, sevelamer cloridrato ha causato un aumento statisticamente significativo del numero di aberrazioni cromosomiche strutturali. Sevelamer cloridrato non si è rivelato mutageno nel test di mutazione batterica di Ames.

Nei ratti e nei cani, sevelamer ha ridotto l'assorbimento delle vitamine liposolubili D, E e K (fattori di coagulazione) e dell'acido folico.

Deficit dell'ossificazione scheletrica sono stati osservati in varie localizzazioni nei feti delle femmine dei ratti che hanno ricevuto sevelamer alle dosi intermedie ed elevate (dose umana equivalente inferiore alla dose massima negli studi clinici di 14,4 g). Questi effetti possono essere secondari alla deplezione di vitamina D.

Nelle femmine gravide dei conigli che hanno ricevuto dosi orali di sevelamer cloridrato con l'alimentazione tramite sonda gastrica in fase di organogenesi vi è stato un aumento dei casi di riassorbimento precoce nel

gruppo delle dosi-elevate (dose umana equivalente al doppio della dose massima utilizzata negli studi clinici).

Sevelamer cloridrato non ha compromesso la fertilità maschile o femminile nei ratti, all'interno di uno studio di somministrazione con dieta nel quale le femmine sono state trattate da 14 giorni prima dell'accoppiamento fino alla gestazione, e i maschi per 28 giorni prima dell'accoppiamento. La dose massima in questo particolare studio era 4,5 g/kg/die (dose umana equivalente al doppio rispetto alla dose massima utilizzata negli studi clinici di 13 g/die, in base al confronto dell'area di superficie corporea relativa).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Liste elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Lattosio

Silice colloidale anidra

Stearato di zinco

Film di rivestimento:

Macrogol poli (alcol vinilico) copolimero innestato

Talco

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi in HDPE dotati di tappo in polipropilene contenenti 30 o 180 compresse per flacone (con o senza scatola esterna).

<[Solo per flaconi contenenti essiccante]:> Il flacone HDPE contiene un essiccante.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l. - Via Messina, 38 - 20154 Milano

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

042413017 - "800 Mg compresse rivestite con film" 30 compresse in flacone HDPE

042413029 - "800 Mg compresse rivestite con film" 180 compresse in flacone HDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO