

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Sevelamer Sandoz GmbH 2,4 g polvere per sospensione orale.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni bustina contiene 2,4 g di sevelamer carbonato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per sospensione orale.

Polvere di colore da biancastro a giallo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

Sevelamer Sandoz GmbH è inoltre indicato per il controllo dell'iperfosfatemia in pazienti adulti con patologia renale cronica non sottoposti a dialisi con valori di fosforo sierico $\geq 1,78$ mmol/l.

Sevelamer Sandoz GmbH è indicato per il controllo dell'iperfosfatemia nei pazienti pediatrici (> 6 anni di età e Area di superficie corporea (BSA) $>$ di $0,75$ m²) con malattia renale cronica.

Sevelamer Sandoz GmbH 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

Adulti

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

Livello di fosforo sierico nei pazienti	Dose giornaliera totale di sevelamer carbonato da assumere con 3 pasti al giorno
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 come da istruzioni

Bambini e adolescenti (>6 anni di età con area di superficie corporea $>$ di $0,75$ m²)

La dose iniziale raccomandata di sevelamer carbonato per bambini è compresa tra 2,4 g e 4,8g al giorno, basata sull'area di superficie corporea (BSA) del paziente. Sevelamer Sandoz GmbH deve essere assunto tre volte al giorno, con i pasti o con spuntini.

BSA (m ²)	Dose totale giornaliera di sevelamer carbonato da assumere in 3 pasti / spuntini al giorno
>0,75 a <1,2	2,4 g**
≥1,2	4,8 g**

**Più successiva titolazione come da istruzioni

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

Titolazione e mantenimento

*Adulti

Per i pazienti adulti si devono monitorare i livelli di fosfatemia e si deve titolare la dose di sevelamer carbonato con incrementi di 0,8 g, tre volte al giorno (2,4 g/giorno) ogni 2-4 settimane, fino a raggiungere un livello accettabile di fosforo sierico, con successivo regolare monitoraggio.

Nella pratica clinica, il trattamento sarà continuo, in base alle esigenze di controllare i livelli sierici di fosforo; la dose prevista per gli adulti sarà in media circa 6 g al giorno.

**Bambini e adolescenti (>6 anni di età con area di superficie corporea > di 0.75 m²)

Per i pazienti pediatrici i livelli di fosforo sierico devono essere monitorati e la dose di sevelamer carbonato titolata con incrementi basati sul BSA dei pazienti, tre volte al giorno ogni 2-4 settimane fino al raggiungimento di un livello di fosfatemia accettabile, con un regolare monitoraggio successivo.

Dose pediatrica basata sull'area di superficie corporea (BSA) (m²)

BSA (m ²)	Dose iniziale	Aumento/diminuzione della titolazione
>0,75 a <1,2	0,8 g tre volte al giorno	Titolare aumentando/diminuendo la dose di 0,4g tre volte al giorno
≥1,2	1,6 g tre volte al giorno	Titolare aumentando/diminuendo la dose di 0,8g tre volte al giorno

I pazienti che assumono Sevelamer Sandoz GmbH dovrebbero attenersi alla dieta prescritta

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Sevelamer Sandoz GmbH non sono state stabilite in bambini di età inferiore a 6 anni o in bambini con una BSA minore di 0,75 m².

Ai pazienti pediatrici con una BSA < 1.2 (m²) deve essere somministrata la sospensione orale, in quanto le compresse non sono state testate su questa popolazione e quindi non risultano appropriate per questa popolazione.

Modo di somministrazione

Uso orale.

2,4 g di polvere contenuti in ogni bustina devono essere dispersi in 60 ml di acqua, prima della somministrazione (vedere paragrafo 6.6). La sospensione deve essere ingerita entro 30 minuti dalla sua preparazione.

Sevelamer Sandoz GmbH deve essere assunto con il cibo e non a stomaco vuoto.

Per ottenere la dose corretta è possibile dividere la bustina da 2,4g di Sevelamer Sandoz GmbH. La polvere di Sevelamer Sandoz GmbH può essere misurata attraverso il volume (ml) usando un cucchiaino dosatore o un misurino.

Ulteriori informazioni sono descritte nel foglio illustrativo.

Dose Sevelamer Carbonato (mg)	Volume (mL)
-------------------------------	-------------

0,4 g (400 mg)	1,0 mL
0,8 g (800 mg)	2,0 mL
1,2 g (1200 mg)	3,0 mL
1,6 g (1600 mg)	4,0 mL

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

La sicurezza e l'efficacia di Sevelamer Sandoz GmbH non sono state determinate nei pazienti affetti dai seguenti disturbi:

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

In tali pazienti si deve, pertanto, procedere con cautela con l'uso di Sevelamer Sandoz GmbH.

Occlusione intestinale e ileo/subileo

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

Vitamine liposolubili

I pazienti affetti da CKD (Chronic Kidney Disease/malattia renale cronica) possono manifestare bassi livelli di vitamine liposolubili A, D, E e K, a seconda della dieta e della gravità della patologia. Non è possibile escludere che Sevelamer Sandoz GmbH possa legarsi alle vitamine liposolubili contenute negli alimenti ingeriti. Nei pazienti che assumono sevelamer, ma nessun integratore vitaminico, i livelli sierici di vitamina A, D, E e K devono essere valutati a intervalli regolari. In caso di necessità, si raccomanda la somministrazione di integratori vitaminici. Per i pazienti con CKD non sottoposti a dialisi sono raccomandati 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 Sandoz GmbH. Nei pazienti sottoposti a dialisi peritoneale, è raccomandato un monitoraggio supplementare di vitamine liposolubili e di acido folico, poiché in uno studio clinico condotto 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 Sandoz GmbH.

Ipocalcemia/ipercalcemia

I pazienti con CKD possono sviluppare ipocalcemia o ipercalcemia. Sevelamer Sandoz GmbH non contiene calcio. Di conseguenza, monitorare a intervalli regolari i livelli di calcemia e, se

necessario, somministrare un integratore di calcio elementare.

Acidosi metabolica

I pazienti con patologia renale cronica sono predisposti all'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 specifiche infezioni relative alle modalità di dialisi. La peritonite è una nota complicanza nei pazienti sottoposti a dialisi peritoneale, e in uno studio clinico con sevelamer cloridrato è stato osservato un maggiore numero di casi di peritonite nel gruppo trattato con sevelamer, rispetto al gruppo di controllo. I pazienti sottoposti a dialisi peritoneale devono essere attentamente monitorati, per assicurare il corretto uso di una corretta tecnica asettica e la tempestiva identificazione e gestione di qualsiasi segno e sintomo associato alla peritonite.

Difficoltà di deglutizione e soffocamento

In rare occasioni sono state osservate difficoltà di deglutizione delle compresse di Sevelamer Sandoz GmbH. Molti di questi casi riguardavano pazienti con condizioni di co-morbilità, che includevano, disturbi della deglutizione o anomalie esofagee. Pertanto si deve usare cautela quando Sevelamer Sandoz GmbH viene somministrato a pazienti con disfagia. Deve essere considerato l'uso di Sevelamer Sandoz GmbH, polvere per soluzione orale, per i pazienti con anamnesi di disfagia.

Ipotiroidismo

È raccomandato un attento monitoraggio dei pazienti affetti da ipotiroidismo ai quali vengano contemporaneamente somministrati 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 l'accumulo di sevelamer durante un trattamento cronico a lungo termine superiore ad un anno (vedere paragrafo 5.2).

Iperparatiroidismo

Sevelamer Sandoz GmbH non è indicato per controllare l'iperparatiroidismo. Nei pazienti affetti da iperparatiroidismo secondario, Sevelamer Sandoz GmbH 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 ridurre i livelli dell'ormone paratiroideo intatto (iPTH).

Patologie infiammatorie gastrointestinali

Sono stati segnalati casi di gravi patologie infiammatorie di diverse parti del tratto gastrointestinale (comprese gravi complicanze quali emorragie, perforazione, ulcerazione, necrosi, colite e massa colon/cecale), associati alla presenza di cristalli di sevelamer (vedere paragrafo 4.8). Le patologie infiammatorie possono risolversi con l'interruzione di sevelamer. Nei pazienti che sviluppano gravi sintomi gastrointestinali, il trattamento con Sevelamer carbonato deve essere rivalutato.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Dialisi

Non sono stati effettuati studi di interazione su pazienti dializzati.

Ciprofloxacina

In studi di interazione condotti su volontari sani, ed in uno studio effettuato con dose singola, sevelamer cloridrato, che contiene la stessa frazione attiva di Sevelamer Sandoz GmbH, ha ridotto la biodisponibilità di ciprofloxacina di circa 50% quando somministrati contemporaneamente. Di conseguenza, Sevelamer Sandoz GmbH non deve essere assunto contemporaneamente a ciprofloxacina.

Ciclosporina, micofenolato di mofetile e tacrolimus in pazienti sottoposti a trapianto

In pazienti sottoposti a trapianto sono stati osservati ridotti livelli di ciclosporina, micofenolato di

mofetile e tacrolimus, quando venivano somministrati contemporaneamente con sevelamer cloridrato, ma senza conseguenze cliniche (ad es., rigetto del trapianto). Non è possibile escludere la possibilità di interazioni, pertanto si deve effettuare un attento monitoraggio delle concentrazioni ematiche di ciclosporina, micofenolato di mofetile e tacrolimus durante l'uso contemporaneo e dopo la sua interruzione.

Levotiroxina

Casi molto rari di ipotiroidismo sono stati osservati nei pazienti cui sono stati contemporaneamente somministrati 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.

Antiaritmici e anticonvulsivanti

Sono stati esclusi dagli studi clinici i pazienti che assumevano farmaci antiaritmici per il controllo delle aritmie e anticonvulsivanti per il controllo di attacchi convulsivi. Si deve procedere con cautela nel prescrivere Sevelamer Sandoz GmbH ai pazienti che assumono anche questi medicinali.

Digossina, warfarin, enalapril o metoprololo

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

Inibitori di pompa protonica

Nel periodo successivo alla commercializzazione, sono stati segnalati casi molto rari di aumenti dei livelli di fosfato in pazienti trattati contemporaneamente con inibitori di pompa protonica e sevelamer carbonato.

Biodisponibilità

Sevelamer Sandoz GmbH non è assorbito e può influire sulla biodisponibilità di altri medicinali. Al momento di somministrare qualunque medicinale e laddove una riduzione della biodisponibilità potrebbe 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 Sandoz GmbH. In alternativa, il medico deve considerare il controllo dei livelli ematici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono dati, o vi sono dati limitati riguardanti l'uso di sevelamer su donne in gravidanza. Gli studi condotti sugli animali hanno evidenziato tossicità riproduttiva quando sevelamer veniva somministrato a dosi elevate nei ratti (vedere paragrafo 5.3). È stato inoltre osservato 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 Sandoz GmbH deve essere somministrato a donne in gravidanza solo se strettamente necessario e dopo un'attenta analisi del rapporto beneficio/rischio sia per la madre che per il feto.

Allattamento

Non è noto se sevelamer (e/o suoi metaboliti) siano escreti nel latte umano. Il fatto che sevelamer non venga assorbito rende improbabile la sua escrezione nel latte materno. La decisione di proseguire/interrompere l'allattamento al seno o proseguire/interrompere la terapia con Sevelamer Sandoz GmbH deve essere presa tenendo conto del beneficio dell'allattamento al seno per il bambino e quello della terapia con Sevelamer Sandoz GmbH 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 altera la fertilità in ratti maschi o femmine esposti ad una dose equivalente al doppio di quella massima utilizzata nell'uomo negli studi clinici, pari a 13 g/die, e basata sulla comparazione della relativa area di superficie corporea.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 19/10/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Sevelamer non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Gli effetti indesiderati più frequenti ($\geq 5\%$ dei pazienti) rientrano tutti nella classe delle patologie gastrointestinali secondo la classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA. Gran parte di tali reazioni avverse è di intensità di grado da lieve a moderata.

Tabella delle reazioni avverse

La sicurezza di sevelamer (sia come sale di carbonato che come cloridrato) è stata studiata in numerosi studi clinici che hanno coinvolto 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).

Le reazioni avverse, che si sono verificate durante gli studi clinici o che sono state spontaneamente riportate da segnalazioni successive alla commercializzazione, sono elencate sulla base della 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 ($> 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comuni	Comuni	Molto rari	Non nota
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità*	
Patologie gastrointestinali	Nausea, vomito, dolore addominale alto, stipsi	Diarrea, dispepsia, flatulenza, dolore addominale		Ostruzione intestinale, ileo/subileo, perforazione intestinale ¹ , emorragia gastrointestinale* ¹ , ulcerazione intestinale* ¹ , necrosi gastrointestinale* ¹ , colite* ¹ , massa intestinale* ¹
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				Prurito, eruzione cutanea
Esami diagnostici				Deposito intestinale di cristalli * ¹

*esperienza successiva alla commercializzazione

¹ Vedere Avvertenze nel paragrafo 4.4 – Patologie infiammatorie gastrointestinali

Popolazione pediatrica

In generale, il profilo di sicurezza per i bambini e gli adolescenti (dai 6 ai 18 anni di età) è simile al

Documento reso disponibile da AIFA il 19/10/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

profilo di sicurezza per gli adulti.

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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Sevelamer cloridrato, che contiene la stessa frazione attiva di sevelamer carbonato, è stato somministrato a volontari sani a dosi fino a 14 grammi/giorno per otto giorni, senza che si siano manifestati effetti indesiderati. Nei pazienti con CKD, la dose giornaliera media massima studiata è stata di 14,4 grammi di sevelamer carbonato in una singola dose giornaliera.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Sevelamer Sandoz GmbH contiene sevelamer, un polimero reticolato non assorbibile, legante il fosfato e privo di metallo e di calcio. Sevelamer contiene ammine multiple separate da un carbonio dalla catena centrale del polimero, che diventano protonate nello stomaco. Queste ammine protonate, in sede intestinale legano ioni carichi negativamente, quali il fosfato introdotto con la dieta. Legando il fosfato nel tratto intestinale e riducendone l'assorbimento, sevelamer riduce la concentrazione sierica di fosforo. Durante la somministrazione di leganti del fosfato è sempre necessario un regolare monitoraggio dei livelli di fosforo serico.

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

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

Negli studi clinici condotti su pazienti emodializzati, sevelamer, da solo, non ha mostrato un effetto coerente e clinicamente significativo sui livelli sierici di ormone paratiroideo (iPTH) nella forma intatta. In uno studio di 12 settimane su pazienti sottoposti a dialisi peritoneale, tuttavia, sono state osservate riduzioni di iPTH analoghe a quelle evidenziate in pazienti che ricevevano calcio acetato. Nei pazienti affetti da iperparatiroidismo secondario, Sevelamer Sandoz GmbH 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 ridurre i livelli dell'ormone paratiroideo (iPTH), nella forma intatta.

In modelli sperimentali animali, sevelamer ha mostrato legarsi agli acidi biliari sia *in vitro* che *in vivo*. Il legame agli acidi biliari attraverso resine a scambio ionico è un metodo consolidato per ridurre il colesterolo ematico. In studi clinici su sevelamer, sia il colesterolo medio totale che il colesterolo-LDL si sono ridotti del 15-39%. La riduzione del colesterolo è stata osservata dopo 2 settimane di trattamento e si è mantenuta con il trattamento a lungo termine. A seguito di trattamento con

sevelamer, trigliceridi, colesterolo-HDL e albumina non hanno subito variazioni.

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

Sevelamer non contiene calcio e riduce l'incidenza degli episodi di ipercalcemia, rispetto ai pazienti che assumono solo leganti 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.

La sicurezza e l'efficacia di sevelamer carbonato nei pazienti pediatrici iperfosfatemici con malattia renale cronica (CKD) è stata valutata in uno studio multicentrico con un periodo di 2 settimane a dose fissa (FDP), randomizzato, controllato con placebo, seguito da un periodo di 6 mesi a braccio singolo, in aperto, a dose titolata (DTP). Un totale di 101 pazienti (di età compresa tra 6 e 18 anni, con un intervallo di BSA da 0,8 m² a 2,4 m²) sono stati randomizzati nello studio. Quarantanove (49) pazienti hanno ricevuto sevelamer carbonato e 51 hanno ricevuto placebo durante il periodo FDP di 2 settimane. Successivamente tutti i pazienti hanno ricevuto sevelamer carbonato per il periodo DTP di 26 settimane. Lo studio ha raggiunto il suo endpoint primario, cioè sevelamer carbonato ha ridotto il fosforo sierico con una differenza media LS di -0,90 mg/dL rispetto al placebo ed endpoint secondari di efficacia. Nei pazienti pediatrici con iperfosfemia secondaria a CKD, sevelamer carbonato ha ridotto significativamente i livelli di fosforo sierico rispetto al placebo durante un FDP di 2 settimane. La risposta al trattamento è stata mantenuta nei pazienti pediatrici che hanno ricevuto sevelamer carbonato durante il periodo DTP di 6 mesi in aperto. Il 27% dei pazienti pediatrici ha raggiunto il livello di fosforo sierico appropriato alla loro età alla fine del trattamento. Questi valori sono stati del 23% e del 15% nel sottogruppo dei pazienti rispettivamente in emodialisi e dialisi peritoneale. La risposta al trattamento durante il periodo FDP di 2 settimane non è stata influenzata dalla superficie corporea (BSA), mentre al contrario nessuna risposta al trattamento è stata osservata nei pazienti pediatrici con livelli di fosforo definiti < 7,0 mg/dL. La maggior parte degli eventi avversi, riportati come correlati o possibilmente correlati a sevelamer carbonato, erano di natura gastrointestinale. Non sono stati identificati nuovi rischi o segnali di sicurezza con l'uso del sevelamer carbonato durante lo studio.

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 condotto su volontari sani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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). Nei ratti maschi del gruppo trattato con la dose elevata (equivalente nell'uomo ad una dose doppia, rispetto alla dose massima utilizzata negli studi clinici di 14,4 g), è stata evidenziata un'aumentata incidenza di papilloma cellulare transitorio della vescica urinaria. Non vi è stato alcun aumento nell'incidenza di tumori nei topi (equivalente nell'uomo ad una dose tripla, rispetto alla dose massima utilizzata negli studi clinici).

In un test citogenetico *in vitro*, con attivazione metabolica, su mammiferi, sevelamer cloridrato ha provocato un aumento statisticamente significativo del numero di aberrazioni cromosomiche strutturali. Sevelamer cloridrato non si è rivelato mutageno nel saggio 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, variamente localizzati, sono stati osservati nei feti di ratto che hanno ricevuto sevelamer a dosi intermedie ed elevate (equivalente nell'uomo ad una dose inferiore alla dose massima negli studi clinici di 14,4 g). Questi effetti possono essere secondari alla deplezione di vitamina D.

In coniglie gravide, che hanno ricevuto dosi orali di sevelamer cloridrato attraverso l'uso di una sonda gastrica e durante l'organogenesi, vi è stato un aumento dei casi di riassorbimento precoce nel gruppo trattato con dosi elevate (equivalente nell'uomo ad una dose doppia rispetto alla dose massima utilizzata negli studi clinici).

Sevelamer cloridrato non ha compromesso la fertilità maschile o femminile nei ratti, nell'ambito di uno studio di somministrazione con la dieta nel quale le femmine sono state trattate da 14 giorni prima dell'accoppiamento fino alla gestazione, e i maschi trattati per 28 giorni prima dell'accoppiamento. La dose massima in questo particolare studio è stata di 4,5 g/kg/die (equivalente nell'uomo ad una dose doppia rispetto alla dose massima di 13 g/die, utilizzata negli studi clinici e basata sul confronto dell'area della superficie corporea relativa).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cellulosa microcristallina
Carmellosa sodica
Sucralosio
Aroma di limone
Aroma di arancia
Ferro ossido giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

La sospensione ricostituita deve essere somministrata entro 30 minuti dalla ricostituzione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Documento reso disponibile da AIFA il 19/10/2021

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Bustina in polietilene tereftalato, polietilene a bassa densità e bustina di alluminio.
Ogni bustina contiene 2,4 g di sevelamer carbonato. Ogni scatola di cartone contiene 60 o 90 bustine.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La polvere contenuta in ogni bustina deve essere dispersa in 60 ml di acqua, prima della somministrazione. La sospensione è di colore da biancastro a giallo, con un aroma di agrumi.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sandoz GmbH, Biochemiestraße, 10 – 6250 Kundl, Austria

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

AIC n. 044389017 - 2,4 g polvere per sospensione orale – 60 bustine in PET/AL/LDPE

AIC n. 044389029 - 2,4 g polvere per sospensione orale – 90 bustine in PET/AL/LDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 29/06/2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO