



## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

SEVELAMER DOC Generici 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.

Comprese 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 DOC Generici è indicato per il controllo dell'iperfosfatemia in pazienti adulti sottoposti ad emodialisi o a dialisi peritoneale.

SEVELAMER DOC Generici è inoltre indicato nel controllo dell'iperfosfatemia in pazienti adulti con patologia renale cronica (CKD) non sottoposti a dialisi con fosforo sierico  $\geq 1,78$  mmol/l.

SEVELAMER DOC Generici deve essere usato nel contesto di un approccio politerapeutico che potrebbe includere integratori di calcio, 1,25-diidrossi-vitamina D<sub>3</sub> 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 DOC Generici 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, vedere paragrafo "Titolazione e mantenimento"

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

##### Titolazione e mantenimento

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.

I pazienti che assumono sevelamer carbonato devono attenersi alle diete prescritte.

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

##### Popolazioni particolari

##### Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento di dosaggio negli anziani.

##### Insufficienza epatica

Non sono stati effettuati studi in pazienti con insufficienza epatica.

##### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di SEVELAMER DOC Generici non sono state stabilite nei bambini di età inferiore ai 6 anni o nei bambini con BSA inferiore a 0,75 m<sup>2</sup>. Non ci sono dati disponibili.

La sicurezza e l'efficacia di SEVELAMER DOC Generici sono state stabilite nei bambini di età superiore a 6 anni e con

BSA superiore a 0,75 m<sup>2</sup>. I dati attualmente disponibili sono descritti nel paragrafo 5.1.

Per i pazienti pediatrici è necessario somministrare la sospensione orale, poiché le formulazioni in compresse non sono adatte a questa popolazione.

#### Modo di somministrazione

Uso orale.

Le compresse devono essere ingerite intere e non devono essere schiacciate, masticate o spezzettate prima della somministrazione. SEVELAMER DOC Generici deve essere assunto con il cibo e non a stomaco vuoto.

#### **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 carbonato non sono state stabilite nei pazienti adulti con patologia renale cronica non sottoposti a dialisi con fosforo sierico <1,78 mmol/l. Pertanto, attualmente, il suo uso in questi pazienti deve essere evitato.

La sicurezza e l'efficacia di sevelamer carbonato non sono state stabilite nei pazienti affetti dai disordini seguenti:

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

Il trattamento di questi pazienti con SEVELAMER DOC Generici deve essere iniziato solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio. Se si inizia la terapia, occorre monitorare i pazienti che soffrono di questi disturbi.

Il trattamento con SEVELAMER DOC Generici deve essere rivalutato nei pazienti che sviluppano stipsi severa o altri sintomi gastrointestinali severi.

#### 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 (capsule/compresse), 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 DOC Generici. Il trattamento deve essere rivalutato in caso di pazienti che sviluppano grave stipsi o altri sintomi gastrointestinali gravi.

#### Vitamine liposolubili e carenza di folati

I pazienti affetti da CKD 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 carbonato 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 dalle dosi di sevelamer carbonato. 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.

Attualmente vi sono dati insufficienti per escludere la possibilità di carenza di folato durante il trattamento a lungo termine con sevelamer carbonato. Nei pazienti in terapia con sevelamer che non assumono acido folico supplementare, i livelli di folati devono essere valutati regolarmente.

#### Ipocalcemia/ipercalcemia

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

#### Acidosi metabolica

I pazienti con CKD 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 osservato un maggior numero di casi di peritonite nel gruppo di sevelamer, rispetto al gruppo di controllo. I pazienti 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 DOC Generici. Molti di questi casi riguardavano pazienti con condizioni di comorbidità, tra cui disturbi della deglutizione o anomalie esofagee. La corretta capacità di deglutizione deve essere attentamente monitorata in pazienti con condizioni di comorbidità. Per i pazienti con anamnesi di difficoltà di deglutizione, si deve utilizzare sevelamer carbonato in polvere.

#### 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).

#### Iperparatiroidismo

Sevelamer carbonato non è indicato per controllare l'iperparatiroidismo. Nei pazienti affetti da iperparatiroidismo secondario, sevelamer carbonato deve essere usato nel contesto di un approccio multiterapeutico, che potrebbe includere integratori di calcio, 1,25-diidrossi-vitamina D<sub>3</sub> 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.

#### Eccipienti

SEVELAMER DOC Generici contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

#### Dialisi

Non sono stati effettuati studi di interazione nei pazienti dializzati.

#### Ciprofloxacina

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

#### Ciclosporina, micofenolato mofetile e tacrolimus in pazienti trapiantati

Ridotti livelli di ciclosporina, micofenolato mofetile e tacrolimus sono stati osservati nei pazienti sottoposti a trapianto, con somministrazione concomitante di sevelamer cloridrato, senza conseguenze cliniche (per esempio, rigetto del trapianto). Non è possibile escludere delle interazioni, pertanto si deve considerare un attento monitoraggio delle concentrazioni ematiche di ciclosporina, micofenolato mofetile e tacrolimus durante l'uso dell'associazione e dopo la sua sospensione.

#### Levotiroxina

Casi molto rari di ipotiroidismo sono stati osservati 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.

#### Medicinali antiaritmici e anticonvulsivanti

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. Pertanto, non si può escludere una possibile riduzione dell'assorbimento. L'antiaritmico deve essere assunto almeno un'ora prima o tre ore dopo SEVELAMER DOC Generici e può essere preso in considerazione il monitoraggio dei livelli ematici.

#### Inibitori di pompa protonica

Durante l'esperienza post-marketing, sono stati riportati casi molto rari di aumento dei livelli di fosfato in pazienti trattati contemporaneamente con inibitori di pompa protonica e sevelamer carbonato. Si deve usare cautela quando si prescrivono inibitori di pompa protonica (PPI) a pazienti in trattamento concomitante con SEVELAMER DOC Generici. Il livello sierico di fosfato deve essere monitorato e il dosaggio di SEVELAMER DOC Generici deve essere corretto di conseguenza.

#### Biodisponibilità

Sevelamer carbonato 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 carbonato, oppure il medico deve considerare il controllo dei livelli ematici.

#### Digossina, warfarin, enalapril o metoprololo

Negli studi di interazione 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.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

I dati relativi all'uso di sevelamer in donne in gravidanza non ci sono o sono in numero limitato. Gli studi sugli 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 carbonato 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/metaboliti siano escreti 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 carbonato deve essere presa considerando il beneficio dell'allattamento per il bambino e quello della terapia con sevelamer carbonato per la donna.

#### Fertilità

Non vi sono dati riguardanti l'effetto di sevelamer sulla fertilità nell'uomo. Sulla base di una comparazione della relativa BSA, gli studi condotti su animali hanno evidenziato che sevelamer non compromette la fertilità in ratti maschi e femmine, esposti ad una dose uguale al doppio della dose massima utilizzata negli studi clinici di 13 g/die.

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

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

Le reazioni avverse più comuni ( $\geq 5\%$  dei pazienti) rientrano tutte 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.

#### Tabella delle reazioni avverse

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).

Le reazioni avverse, che si sono verificate durante gli studi clinici, o che sono state spontaneamente riportate dall'esperienza di post-marketing, sono elencate 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 ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), 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).

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Molto raro	Non nota
Disturbi del Sistema immunitario			Ipersensibilità*	
Patologie gastrointestinali	Nausea, vomito, dolore all'addome superiore, stitichezza	Diarrea, dispepsia, flatulenza, dolore all'addome		Occlusione intestinale, ileo/subileo, perforazione intestinale <sup>1</sup> , emorragia gastrointestinale <sup>e*1</sup> , ulcera intestinale <sup>e*1</sup> , necrosi gastrointestinale <sup>e*1</sup> , colite <sup>*1</sup> , massa intestinale <sup>*1</sup>
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				Prurito, rash

Esami diagnostici				Deposito intestinale di cristalli* <sup>1</sup>
-------------------	--	--	--	---

\*esperienza post-marketing

<sup>1</sup> Vedi Avvertenze nel paragrafo 4.4 – Patologie infiammatorie gastrointestinali

#### Popolazione pediatrica

In generale, per bambini e adolescenti (6-18 anni), il profilo di sicurezza è simile a quello degli 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 normali a dosi fino a 14 grammi/giorno per otto giorni, senza la manifestazione di reazioni avverse. Nei pazienti con CKD, la dose giornaliera massima studiata era in media 14,4 grammi di sevelamer carbonato in una singola dose giornaliera.

I sintomi osservati in caso di sovradosaggio sono simili alle reazioni avverse elencate nel paragrafo 4.8, inclusi principalmente stipsi e altri disturbi gastrointestinali noti.

Un appropriato trattamento sintomatico deve essere fornito.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Tutti gli altri prodotti terapeutici, farmaci per il trattamento dell'iperpotassiemia e dell'iperfosfatemia. Codice ATC: V03A E02.

#### Meccanismo d'azione

SEVELAMER DOC Generici 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 diventano protonate nello stomaco. Queste ammine protonate legano ioni carichi negativamente, come il fosfato dietetico, in sede intestinale.

#### Effetti farmacodinamici

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.

#### Efficacia e sicurezza clinica

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 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 carbonato deve essere usato nel contesto di un approccio multiterapeutico, che potrebbe includere calcio come integratori, 1,25-diidrossi-vitamina D<sub>3</sub> o uno dei suoi analoghi, per ridurre i livelli di iPTH.

In modelli animali, *in vitro* e *in vivo*, è stato dimostrato il legame di sevelamer agli acidi biliari. 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.

#### Popolazione pediatrica

Nei pazienti pediatrici iperfosfatemici, con CKD, la sicurezza e l'efficacia di sevelamer carbonato 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).

Sono stati randomizzati per lo studio, un totale di 101 pazienti (di età compresa, tra 6 e 18 anni, con un intervallo di BSA da 0,8 m<sup>2</sup> a 2,4 m<sup>2</sup>). Durante il periodo FDP di 2 settimane, 49 pazienti hanno ricevuto sevelamer carbonato e 51 hanno ricevuto placebo. Successivamente, tutti i pazienti hanno ricevuto sevelamer carbonato per il periodo DTP di 26 settimane. Lo studio ha raggiunto il suo obiettivo primario (endpoint primario), cioè sevelamer carbonato ha ridotto il fosforo sierico con una differenza media LS di -0,90 mg/dL, rispetto al placebo, ed obiettivi secondari (endpoint secondari) di efficacia. Nei pazienti pediatrici con iperfosfemia secondaria da CKD, durante un FDP di 2 settimane, sevelamer carbonato ha significativamente ridotto i livelli di fosforo sierico, rispetto al placebo. La risposta al trattamento è stata mantenuta nei pazienti pediatrici che hanno ricevuto sevelamer carbonato, durante il periodo DTP di 6 mesi, in aperto. Alla fine del trattamento, il 27% dei pazienti pediatrici ha raggiunto il livello di fosforo sierico appropriato per la loro età. Questi valori sono stati del 23% e del 15%, rispettivamente, nel sottogruppo di pazienti in emodialisi e in dialisi peritoneale. Durante il periodo FDP di 2 settimane, la risposta al trattamento non è stata influenzata dalla 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. Con l'uso del sevelamer carbonato durante lo studio, non sono stati identificati nuovi rischi o segnali di sicurezza.

#### **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.

In uno studio clinico della durata di un anno, non è emersa evidenza di accumulo di sevelamer. Tuttavia, nel trattamento cronico a lungo termine (> 1 anno), non è possibile escludere del tutto il potenziale assorbimento e l'accumulo di sevelamer.

#### **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, sulla base del confronto dell'area di BSA relativa).

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

## **6.1 Elenco degli eccipienti**

### Nucleo della compressa:

Lattosio monoidrato  
Silice colloidale anidra  
Stearato di zinco

### Film di rivestimento:

Ipromellosa (E464)  
Monogliceridi diacetilati

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone in HDPE con tappo in polipropilene contenente 180, 200 o 210 compresse per flacone (con e senza scatola).  
Confezione multipla contenente due flaconi da 180, 200 o 210 compresse per flacone (due flaconi in un'unica scatola).  
Confezione multipla contenente tre flaconi da 180, 200 o 210 compresse per flacone (tre flaconi in un'unica scatola).

<[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**

DOC Generici S.r.l. - Via Turati 40 - 20121 Milano – Italia.

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

042373011 - "800 mg compresse rivestite con film" 1x180 compresse in flacone HDPE  
042373023 - "800 mg compresse rivestite con film" 2x180 compresse in flaconi HDPE  
042373035 - "800 mg compresse rivestite con film" 3x180 compresse in flaconi HDPE  
042373047 - "800 mg compresse rivestite con film" 1x200 compresse in flacone HDPE  
042373050 - "800 mg compresse rivestite con film" 2x200 compresse in flaconi HDPE  
042373062 - "800 mg compresse rivestite con film" 3x200 compresse in flaconi HDPE  
042373074 - "800 mg compresse rivestite con film" 1x210 compresse in flacone HDPE  
042373086 - "800 mg compresse rivestite con film" 2x210 compresse in flaconi HDPE  
042373098 - "800 mg compresse rivestite con film" 3x210 compresse in flaconi HDPE

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: Novembre 2014.

Data del rinnovo più recente: Dicembre 2018.

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Maggio 2022.