

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sewelameru węglan Synthron, 800 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 800 mg sewelameru węglanu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda tabletki powlekana zawiera 286,25 mg laktozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana.

Owalna, biała do białawej tabletki powlekana (20 mm x 7 mm), bez linii podziału.

Tabletki z wytłoczonym napisem 'SVL' po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Sewelameru węglan Synthron jest wskazany w celu przeciwdziałania hiperfosfatemii u dorosłych pacjentów poddawanych hemodializie lub dializie otrzewnowej.

Produkt leczniczy Sewelameru węglan Synthron jest również wskazany w celu przeciwdziałania hiperfosfatemii u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (ang. *Chronic Kidney Disease*, CKD) nie poddawanych dializie, ze stężeniem fosforanów w surowicy $\geq 1,78$ mmol/l.

Produkt leczniczy Sewelameru węglan Synthron należy stosować w ramach wielostronnego podejścia terapeutycznego – leczenie może uwzględniać uzupełnianie wapnia, 1,25-dihydroksy-witaminy D₃ lub jednego z jej analogów w celu opanowania rozwoju osteodystrofii nerkowej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawka początkowa

Zalecana dawka początkowa węglanu sewelameru wynosi 2,4 g lub 4,8 g na dobę, w zależności od potrzeb klinicznych i stężenia fosforanów w surowicy. Produkt leczniczy Sewelameru węglan Synthron należy stosować trzy razy na dobę podczas posiłku.

Stężenie fosforanów w surowicy pacjentów	Łączna dobową dawkę węglanu sewelameru stosowaną wraz z 3 posiłkami na dobę
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*

*Plus dalsze dostosowanie dawki, patrz punkt „Indywidualne dostosowanie dawki i dawka podtrzymująca”

W przypadku pacjentów leczonych wcześniej preparatami wiążącymi fosforany (chlorowoderek sewelameru lub preparat wapniowy) produkt leczniczy Sewelameru węglan Synthron należy podawać

w równoważnych dawkach (gram za gram) i prowadzić monitorowanie stężenia fosforanów w surowicy w celu zapewnienia optymalnych dawek dobowych.

Indywidualne dostosowanie dawki i dawka podtrzymująca

Należy monitorować stężenie fosforanów w surowicy i indywidualnie dostosowywać dawkę węglanu sewelameru zwiększając ją o 0,8 g trzy razy na dobę (2,4 g/dobę) co 2–4 tygodnie aż do uzyskania możliwego do zaakceptowania stężenia fosforanów w surowicy oraz kontynuować dalsze regularne monitorowanie.

Pacjenci stosujący węglan sewelameru powinni przestrzegać wskazanych zaleceń dietetycznych.

W praktyce klinicznej leczenie jest kontynuowane tak długo jak istnieje potrzeba obniżania stężenia fosforanów w surowicy i przewiduje się, że dawka dobową będzie wynosić średnio około 6 g na dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Sewelameru węglan Synthron u dzieci w wieku poniżej 6 lat lub u dzieci, których powierzchnia ciała wynosi poniżej 0,75 m². Brak dostępnych danych.

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Sewelameru węglan Synthron u dzieci w wieku powyżej 6 lat lub u dzieci, których powierzchnia ciała jest większa niż 0,75 m² zostało ustalone. Aktualne dostępne dane są przedstawione w punkcie 5.1.

Dzieciom lek powinien być podawany w zawieszynie doustnej, ponieważ tabletki nie są odpowiednie dla tej grupy pacjentów.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki należy połykać w całości. Przed podaniem nie należy ich kruszyć, żuć ani dzielić na części. Produkt leczniczy Sewelameru węglan Synthron należy przyjmować z jedzeniem. Produktu leczniczego Renvela nie należy przyjmować na pusty żołądek.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Hipofosfatemia
- Niedrożność jelit

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności węglanu sewelameru u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek nie poddawanych dializie, ze stężeniem fosforanów w surowicy < 1,78 mmol/l. W związku z tym, stosowanie produktu leczniczego w tej grupie pacjentów nie jest obecnie zalecane.

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności węglanu sewelameru u pacjentów z następującymi zaburzeniami:

- dysfagia

- zaburzenia połykania
- ciężkie zaburzenia motoryki żołądka i jelit w tym nieleczone lub ciężka gastropareza, zatrzymanie treści żołądkowej i nieprawidłowa lub nieregularna perystaltyka jelit
- czynna choroba zapalna jelit
- poważna operacja przewodu pokarmowego

U takich pacjentów leczenie produktem leczniczym Sewelameru węglan Synthon należy rozpocząć po dokładnej ocenie stosunku korzyści do ryzyka. Jeśli leczenie zostanie wdrożone, pacjentów z tymi zaburzeniami należy monitorować. Leczenie produktem leczniczym Sewelameru węglan Synthon należy ponownie ocenić u pacjentów, u których wystąpi ciężkie zaparcie lub inne objawy żołądkowo-jelitowe o silnym nasileniu.

Zatkanie i niedrożność całkowita/niedrożność częściowa jelit

W bardzo rzadkich przypadkach podczas leczenia chlorowodorkiem sewelameru (w postaci kapsułek/tabletek), który zawiera taki sam czynny fragment cząsteczki jak węglan sewelameru, u pacjentów obserwowano zatkanie i niedrożność całkowitą/niedrożność częściową jelit. Objawem poprzedzającym może być zaparcie. Pacjentów leczonych produktem leczniczym Sewelameru węglan Synthon, u których wystąpiło zaparcie, należy dokładnie kontrolować. W przypadku pacjentów, u których wystąpiło silne zaparcie lub inne ciężkie objawy żołądkowo-jelitowe, należy powtórnie przeanalizować celowość dalszego leczenia.

Witaminy rozpuszczalne w tłuszczach i niedobór folianów

U pacjentów z CKD (przewlekła choroba nerek) mogą wystąpić obniżone stężenia rozpuszczalnych w tłuszczach witamin A, D, E i K w surowicy, zależnie od ich podaży w diecie oraz od nasilenia choroby. Nie można wykluczyć możliwości wiązania przez węglan sewelameru witamin rozpuszczalnych w tłuszczach zawartych w spożywanych pokarmach. U pacjentów nie przyjmujących witaminowych suplementów diety i leczonych sewelamerem należy regularnie kontrolować stężenie witamin A, D, E i K w surowicy. W razie konieczności zaleca się stosowanie witaminowych suplementów diety. Zaleca się, aby pacjenci z CKD nie poddawani dializie otrzymywali suplementy witaminy D (około 400 I.U. naturalnej witaminy D na dobę), które mogą stanowić część preparatu wielowitaminowego stosowanego niezależnie oprócz węglanu sewelameru. U pacjentów poddawanych dializie otrzewnej zaleca się dodatkowe monitorowanie stężenia witamin rozpuszczalnych w tłuszczach i kwasu foliowego, ponieważ stężenia witaminy A, D, E i K nie były badane u takich pacjentów podczas badania klinicznego.

Ze względu na niewystarczającą ilość dostępnych danych nie można wykluczyć niedoboru folianów podczas długotrwałego leczenia węglanem sewelameru. U pacjentów przyjmujących sewelamer i niestosujących suplementacji kwasu foliowego, należy regularnie oceniać stężenie folianów.

Hipokalcemia/hiperkalcemia

U pacjentów z CKD może wystąpić hipokalcemia lub hiperkalcemia. Węglan sewelameru nie zawiera wapnia. W związku z tym należy w regularnych odstępach czasu monitorować stężenie wapnia w surowicy i w razie potrzeby podawać preparaty wapnia.

Kwasica metaboliczna

U pacjentów z CKD istnieje predyspozycja do wystąpienia kwasicy metabolicznej. W związku z tym w ramach dobrej praktyki klinicznej zaleca się monitorowanie stężenia wodorowęglanów.

Zapalenie otrzewnej

U pacjentów poddawanych dializom występuje określone ryzyko zakażeń związanych z techniką dializowania. Zapalenie otrzewnej jest znanym powikłaniem u pacjentów poddawanych dializie otrzewnej, a podczas badania klinicznego oceniającego chlorowodorek sewelameru obserwowano większą liczbę przypadków zapalenia otrzewnej w grupie otrzymującej sewelamer niż w grupie kontrolnej. Należy ściśle monitorować pacjentów leczonych, u których przeprowadza się dializę otrzewnową w celu zapewnienia stosowania prawidłowej, aseptycznej techniki jej przeprowadzania wraz z szybkim rozpoznaniem i leczeniem objawów przedmiotowych i podmiotowych związanych z zapaleniem otrzewnej.

Trudności w połykaniu i zadławienia

Rzadko zgłaszano trudności w połykaniu tabletek produktu leczniczego Sewelameru węglan Synthron. Wiele z tych przypadków dotyczyło pacjentów z chorobami współistniejącymi, w tym z zaburzeniami połykania lub zaburzeniami czynności przełyku. U pacjentów z chorobami współistniejącymi należy ściśle monitorować zdolność prawidłowego połykania. Należy rozważyć stosowanie proszku węglanu sewelameru u pacjentów z trudnościami w połykaniu w wywiadzie.

Niedoczynność tarczycy

Zaleca się ściślejsze monitorowanie pacjentów z niedoczynnością tarczycy, którzy otrzymują jednocześnie sewelamer i lewotyroksynę. (patrz punkt 4.5).

Nadczynność przytarczyc

Węglan sewelameru nie jest wskazany w leczeniu nadczynności przytarczyc. U pacjentów z wtórną nadczynnością przytarczyc węglan sewelameru należy stosować w ramach wielostronnego podejścia terapeutycznego – leczenie może uwzględniać uzupełnianie wapnia, 1,25-dihydroksy-witaminy D₃ lub jednego z jej analogów w celu zmniejszenia stężenia natywnego hormonu przytarczyc (iPTH).

Choroby zapalne żołądka i jelit

W literaturze opisano przypadki występowania ciężkich stanów zapalnych zlokalizowanych w różnych częściach przewodu pokarmowego (w tym ciężkich powikłań, takich jak krwawienie, perforacja, owrzodzenie, martwica, zapalenie jelita grubego) związanych z obecnością kryształów sewelameru. Nie wykazano jednak, aby kryształy sewelameru były przyczyną inicjującą tego typu zaburzenia. Należy ponownie rozważyć decyzję o leczeniu węglanem sewelameru u pacjentów, u których wystąpiły ciężkie objawy ze strony przewodu pokarmowego.

Substancje pomocnicze Sewelameru węglan Synthron zawiera laktozę, dlatego nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowity niedobór laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dializy

Nie prowadzono badań interakcji leków u pacjentów poddawanych dializie.

Cyprofloksacyna

W badaniu interakcji pojedynczej dawki z udziałem zdrowych ochotników chlorowoderek sewelameru, który zawiera taki sam czynny fragment cząsteczki jak węglan sewelameru, zmniejszył biodostępność cyprofloksacyny o około 50%, gdy była ona podawana razem z chlorowodorkiem sewelameru. Węglan sewelameru nie należy stosować jednocześnie z cyprofloksacyną.

Cyklosporyna, mykofenolan mofetylu i takrolimus u pacjentów po przeszczepieniu

U pacjentów po przeszczepie, którym jednocześnie podawano chlorowoderek sewelameru, obserwowano zmniejszone stężenie cyklosporyny, mykofenolanu mofetylu i takrolimusu bez jakichkolwiek konsekwencji klinicznych (tj. bez odrzucania przeszczepu). Nie można wykluczyć ryzyka interakcji i w związku z tym należy rozważyć monitorowanie stężeń cyklosporyny, mykofenolanu mofetylu i takrolimusu we krwi podczas równoczesnego stosowania i po odstawieniu tych leków.

Lewotyroksyna

Obserwowano bardzo rzadkie przypadki niedoczynności tarczycy u pacjentów, którym podawano jednocześnie chlorowoderek sewelameru, który zawiera taki sam czynny fragment cząsteczki jak węglan sewelameru, i lewotyroksynę. W związku z tym zaleca się ściśle monitorowanie stężeń TSH u pacjentów otrzymujących węglan sewelameru i lewotyroksynę.

Leki przeciwarytmiczne i przeciwpadaczkowe

Pacjenci stosujący leki przeciwarytmiczne w leczeniu arytmii i leki przeciwpadaczkowe w leczeniu napadów padaczkowych byli wyłączeni z udziału w badaniach klinicznych. W związku z tym, nie

można wykluczyć możliwego zmniejszenia absorpcji. Leki przeciwartymiczne należy przyjmować przynajmniej godzinę przed lub trzy godziny po przyjęciu produktu leczniczego Sewelameru węglan Synthon.

Inhibitory pompy protonowej

Po wprowadzeniu leku do obrotu opisywano bardzo rzadkie przypadki zwiększenia stężenia fosforanów u pacjentów przyjmujących inhibitory pompy protonowej jednocześnie z węglanem sewelameru. Inhibitory pompy protonowej należy przepisywać ostrożnie u pacjentów jednocześnie leczonych produktem leczniczym Sewelameru węglan Synthon. Należy monitorować stężenie fosforanów w osoczu i konsekwentnie dostosować dawkę produktu leczniczego Sewelameru węglan Synthon.

Biodostępność

Węglan sewelameru nie jest wchłaniany przez organizm i może wpływać na biodostępność innych leków. Wszystkie leki, u których zmniejszenie biodostępności mogłoby mieć znaczący wpływ kliniczny na bezpieczeństwo lub skuteczność ich stosowania, należy podawać co najmniej na jedną godzinę przed lub trzy godziny po podaniu węglanu sewelameru lub lekarz powinien rozważyć monitorowanie stężenia tych produktów leczniczych we krwi.

Digoksylna, warfaryna, enalapryl, metoprolol

W badaniach interakcji z udziałem zdrowych ochotników chlorowodurek sewelameru, który zawiera taki sam czynny fragment cząsteczki jak węglan sewelameru, nie wywierał żadnego działania na biodostępność digoksylny, warfaryny, enalaprylu i metoprololu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania sewelameru u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały pewien toksyczny wpływ na reprodukcję w przypadku stosowania dużych dawek sewelameru u szczurów (patrz punkt 5.3). Ponadto wykazano, że sewelamer zmniejsza wchłanianie niektórych witamin, w tym kwasu foliowego (patrz punkty 4.4 i 5.3). Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Węglan sewelameru powinien być stosowany u kobiet w ciąży tylko w razie wyraźnej potrzeby i po starannym rozważeniu stosunku korzyści i ryzyka dla matki i płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy sewelamer i (lub) jego metabolity przenika do mleka kobiecego. Brak wchłaniania sewelameru wskazuje, że przenikanie sewelameru do mleka kobiet jest mało prawdopodobne. Należy podjąć decyzję o kontynuacji/przerwaniu karmienia piersią lub kontynuacji/przerwaniu leczenia węglanem sewelameru, biorąc pod uwagę korzyść dla dziecka wynikającą z karmienia piersią oraz korzyść dla matki wynikającą z leczenia węglanem sewelameru.

Płodność

Nie ma danych na temat wpływu sewelameru na płodność ludzi. Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały, że sewelamer nie powodował zaburzenia płodności samców i samic szczura w przypadku ekspozycji na odpowiednik podwójnej maksymalnej dawki 13 g/dobę stosowanej u ludzi podczas badań klinicznych, wyliczony w oparciu o porównanie względnej powierzchni ciała (BSA).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Sewelamer nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Wszystkie najczęściej występujące działania niepożądane (występujące u $\geq 5\%$ pacjentów) z możliwym lub prawdopodobnym związkiem z sewelamerem należały do zaburzeń żołądka i jelit w klasyfikacji układów i narządów. Większość takich działań niepożądanych miała charakter łagodny lub umiarkowany.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Bezpieczeństwo stosowania sewelameru (zarówno w postaci węglanu jak i chlorowodoru) badano w wielu próbach klinicznych obejmujących łącznie 969 pacjentów poddawanych hemodializie, których leczenie trwało od 4 do 50 tygodni (724 pacjentów leczonych chlorowodorkiem sewelameru i 245 leczonych węglanem sewelameru), 97 pacjentów leczonych dializą otrzewnową, których leczenie trwało 12 tygodni (wszyscy leczeni chlorowodorkiem sewelameru), i 128 pacjentów z CKD nie poddawanych dializie, których leczenie trwało od 8 do 12 tygodni (79 pacjentów leczonych chlorowodorkiem sewelameru i 49 leczonych węglanem sewelameru).

Opis wybranych działań niepożądanych

Działania niepożądane, które wystąpiły podczas badań klinicznych oraz działania niepożądane zgłaszane spontanicznie z okresu po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu podano w poniższej tabeli grupując je według częstości występowania. Częstość działań niepożądanych określono jako: bardzo często ($> 1/10$); często ($> 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($> 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($> 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznaną częstość występowania (nie można ocenić na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Bardzo rzadko	Częstość nieznaną
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje nadwrażliwości*	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, wymioty, ból w nadbrzuszu, zaparcie	Biegunka, niestrawność, wzdęcia z oddawaniem gazów, ból brzucha		Zablokowanie jelit, niedrożność lub podniedrożność, perforacja jelit
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				Świąd, wysypka

*działania niepożądane zgłaszane w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Dzieci i młodzież

Ogólnie profil bezpieczeństwa u dzieci i młodzieży (w wieku od 6 do 18 lat) jest podobny do profilu bezpieczeństwa u dorosłych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

4.9 Przedawkowanie

Chlorowodorek sewelameru, który zawiera taki sam czynny fragment cząsteczki jak węglan sewelameru, podawany zdrowym ochotnikom w dawkach do 14 gramów na dobę przez osiem dni nie powodował żadnych działań niepożądanych. U pacjentów z CKD maksymalna badana średnia dawka dobową wynosiła 14,4 grama węglanu sewelameru w pojedynczej dawce dobowej.

Objawy obserwowane w przypadku przedawkowania są analogiczne do działań niepożądanych wymienionych w punkcie 4.8, w tym głównie zaparcie i inne znane zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

Należy wdrożyć odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Pozostałe środki lecznicze, leki stosowane w leczeniu hiperkaliemii i hiperfosfatemii. Kod ATC: V03A E02.

Mechanizm działania

Produkt leczniczy Sewelameru węglan Synthron zawiera sewelamer, niewchłaniany usieciowany polimer wiążący fosforany, niezawierający metalu i wapnia. Sewelamer zawiera liczne grupy aminowe oddzielone jednym atomem węgla od rdzenia polimeru, które w żołądku ulegają protonacji. Takie protonowane grupy aminowe wiążą w jelicie ujemnie naładowane jony, takie jak pochodzące z diety fosforany.

Działanie farmakodynamiczne

Poprzez wiązanie fosforanów w przewodzie pokarmowym i zmniejszanie wchłaniania sewelamer zmniejsza stężenie fosforanów w surowicy. Podczas podawania leku wiążącego fosforany zawsze konieczne jest regularne monitorowanie stężenia fosforanów w surowicy.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Podczas dwóch randomizowanych, krzyżowych badań klinicznych wykazano, że węglan sewelameru w postaci tabletek i proszku podawany trzy razy na dobę stanowi równoważnik terapeutyczny chlorowodorku sewelameru i w związku z tym jest skuteczny w kontrolowaniu stężenia fosforanów w surowicy u poddawanych hemodializie pacjentów z CKD.

Pierwsze badanie wykazało, że tabletki węglanu sewelameru podawane trzy razy na dobę stanowią równoważnik tabletek chlorowodorku sewelameru podawanych trzy razy na dobę u 79 pacjentów poddawanych hemodializie, leczonych przez dwa randomizowane okresy leczenia po 8 tygodni (średnie ważone stężenia fosforanów w surowicy uśrednione w czasie wynosiły $1,5 \pm 0,3$ mmol/l dla węglanu sewelameru i chlorowodorku sewelameru). Drugie badanie wykazało, że węglan sewelameru w postaci proszku podawany trzy razy na dobę stanowi równoważnik tabletek chlorowodorku sewelameru podawanych trzy razy na dobę u 31 pacjentów poddawanych hemodializie, z hiperfosfatemią (określoną jako stężenie fosforu w surowicy $\geq 1,78$ mmol/l), leczonych przez dwa randomizowane okresy leczenia po 4 tygodnie (średnie ważone stężenia fosforanów w surowicy uśrednione w czasie wynosiły $1,6 \pm 0,5$ mmol/l w przypadku węglanu sewelameru i $1,7 \pm 0,4$ mmol/l w przypadku chlorowodorku sewelameru).

W badaniach klinicznych pacjentów poddawanych hemodializie sewelamer stosowany w monoterapii nie wywierał spójnego i klinicznie znamiennego działania na iPTH. Jednak w trwającym 12 tygodni badaniu z udziałem pacjentów leczonych dializą otrzewnową, zbliżone zmniejszenie iPTH obserwowano u pacjentów otrzymujących octan wapnia. U pacjentów z wtórną nadczynnością przytarczyc węglan sewelameru należy stosować w ramach wielostronnego podejścia terapeutycznego – leczenie może uwzględniać uzupełnianie wapnia, 1,25-dihydroksy-witaminy D₃ lub jednego z jej analogów w celu zmniejszenia iPTH.

W badaniach *in vitro* i w badaniach *in vivo* w doświadczalnych modelach zwierzęcych wykazano, że sewelamer wiąże kwasy żółciowe. Wiązanie kwasów żółciowych poprzez żywice jonowymienne jest dobrze znaną metodą obniżania stężenia cholesterolu we krwi. W badaniach klinicznych sewelameru zarówno średnie stężenie całkowitego cholesterolu, jak i cholesterolu LDL zostało obniżone o 15–39%. Zmniejszenie stężenia cholesterolu obserwowano po 2 tygodniach leczenia i utrzymywało się ono podczas długotrwałego leczenia. Stężenia triglicerydów, cholesterolu HDL i albumin nie uległy zmianie po leczeniu sewelamerem.

Ponieważ sewelamer wiąże kwasy żółciowe, może również zakłócać wchłanianie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, takich jak witamina A, D, E i K.

Sewelamer nie zawiera wapnia i zmniejsza częstość epizodów hiperkalcemii w porównaniu do pacjentów leczonych produktami leczniczymi wiążącymi fosforany opartymi na związkach wapnia, stosowanymi w monoterapii. Utrzymywanie się działania sewelameru na fosforany i wapń wykazano przez okres całego badania z rocznym okresem kontroli. Takie dane pochodzą z badań, w których stosowano chlorowodorek sewelameru.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania węglanu sewelameru w leczeniu hiperfosfatemii u dzieci z CKD oceniano w 2-tygodniowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu wieloośrodkowym. Ta część badania była okresem stałego dawkowania (FDP). Następnie przeprowadzono 6-miesięczne, otwarte, jednoramienne badanie jako okres indywidualnego dostosowania dawki (DTP). Pacjentów (N=101) w wieku od 6 do 18 lat, u których powierzchnia ciała (BSA) wynosiła od 0,8 m² do 2,4 m² poddano randomizacji. Czterdziestu dziewięciu (49) pacjentów otrzymało węglan sewelameru, a 51 pacjentów otrzymało placebo w trakcie 2-tygodniowego FDP. Następnie wszyscy pacjenci otrzymali węglan sewelameru na okres 26 tygodni DTP. W badaniu osiągnięto pierwszorzędowy punkt końcowy i wykazano, że węglan sewelameru zmniejsza stężenie fosforanów w surowicy średnio (LSM) o -0,90 mg/dl w porównaniu do placebo. W badaniu osiągnięto również drugorzędowe punkty końcowe. Podczas 2-tygodniowego FDP, węglan sewelameru u dzieci z wtórną hiperfosfatemią spowodowaną CKD istotnie zmniejszył stężenie fosforanów w surowicy w porównaniu z grupą placebo. Podczas 6-miesięcznego otwartego DTP, odpowiedź na leczenie węglanem sewelameru u dzieci była utrzymana. Po zakończeniu leczenia 27% dzieci osiągnęło odpowiedni poziom fosforanów w surowicy w stosunku do swojego wieku. W podgrupie pacjentów poddawanych hemodializie i dializie otrzewnowej liczba ta wynosiła odpowiednio 23% i 15%. Podczas 2-tygodniowego FDP, BSA nie wpływała na odpowiedź pacjenta na leczenie, jednakże u dzieci z ustalonym poziomem stężenia fosforanów <7,0 mg/dl odpowiedź na leczenie nie występowała. Większość zgłaszanych działań niepożądanych, związanych lub prawdopodobnie związanych z węglanem sewelameru, dotyczyło układu pokarmowego. W wyniku tego badania nie rozpoznano nowych zagrożeń lub oznak dotyczących bezpieczeństwa przy stosowaniu węglanu sewelameru.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie prowadzono badań farmakokinetyki węglanu sewelameru. Chlorowodorek sewelameru, który zawiera taki sam czynny fragment cząsteczki jak węglan sewelameru, nie jest wchłaniany z przewodu pokarmowego, co potwierdzono w badaniu wchłaniania z udziałem zdrowych ochotników.

Podczas badania klinicznego trwającego rok nie obserwowano kumulacji sewelameru. Jednak nie można całkowicie wykluczyć możliwego wchłaniania i kumulacji sewelameru podczas długotrwałego leczenia (> jeden rok).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne sewelameru nie ujawniły żadnego specjalnego zagrożenia na podstawie konwencjonalnych badań bezpieczeństwa farmakologicznego, toksyczności przy wielokrotnym podawaniu i genotoksyczności.

Badania działania rakotwórczego chlorowodoru sewelameru podawanego doustnie prowadzono na myszach (dawki do 9 g/kg/dobę) i szczurach (0,3, 1 lub 3 g/kg/dobę). Zaobserwowano zwiększenie częstości występowania brodawczaka przejściowego pęcherza moczowego u samców szczurów w grupie otrzymującej dużą dawkę (odpowiednik podwójnej maksymalnej dawki 14,4 g stosowanej u ludzi w badaniu klinicznym). Nie obserwowano zwiększenia częstości guzów u myszy (odpowiednik potrójnej maksymalnej dawki stosowanej u ludzi podczas badań klinicznych).

W badaniu cytogenetycznym przeprowadzonym *in vitro* na komórkach ssaków z aktywacją metaboliczną, chlorowodorek sewelameru powodował statystycznie znamienne wzrost liczby aberracji budowy chromosomów. Chlorowodorek sewelameru nie wykazywał działania mutagennego w teście Ames.

U szczurów i psów sewelamer zmniejszał wchłanianie rozpuszczalnych w tłuszczach witamin D, E i K (czynniki krzepnięcia) i kwasu foliowego.

Obserwowano ubytki w kostnieniu szkieletowym w kilku miejscach u płodów samic szczurów otrzymujących sewelamer w dawkach średnich i dużych (odpowiednik dawki stosowanej u ludzi mniejszej niż maksymalna dawka 14,4 g stosowana w badaniach klinicznych). Działanie może być wtórne do niedoboru witaminy D.

U ciężarnych samic królika otrzymujących doustnie dawki chlorowodoru sewelameru przez zgłębnik podczas fazy organogenezy, występowało zwiększenie wczesnej resorpcji w grupie otrzymującej dużą dawkę (odpowiednik podwójnej maksymalnej dawki stosowanej u ludzi podczas badań klinicznych).

Chlorowodorek sewelameru nie powodował zaburzenia płodności samców i samic szczura w badaniu obejmującym podanie leku w pokarmie, w którym samice otrzymywały lek na 14 dni przed kopulacją i przez całą ciążę, a samce na 28 dni przed kopulacją. Największa dawka w tym badaniu wynosiła 4,5 g/kg/dobę (odpowiednik dwukrotnej maksymalnej dawki 13 g/dobę stosowanej u ludzi podczas badań klinicznych, wyliczony w oparciu o porównanie względnej powierzchni ciała).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Laktoza jednowodna

Krzemionka koloidalna bezwodna

Cynku stearynian

Otoczka tabletki:

Hypromeloza (E464)

Monoglicerydy diacetylowane

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z HDPE z wieczkiem z PP, zawierająca 180, 200 lub 210 tabletek w tekturowym pudełku.

Opakowanie zbiorcze zawierające dwie butelki 180, 200 lub 210 tabletek w butelce (dwie butelki w jednym opakowaniu zewnętrznym)

Opakowanie zbiorcze zawierające trzy butelki 180, 200 lub 210 tabletek w butelce (trzy butelki w jednym opakowaniu zewnętrznym)

Butelki HDPE zawierają środek pochłaniający wilgoć.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Synthon BV
Microweg 22
6545 CM Nijmegen
Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

22415

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28.04.2015
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 12.12.2018

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07.06.2019