

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sevelamer carbonate Sandoz, 800 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 800 mg sewelameru węglanu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletki powlekana zawiera 286,25 mg laktozy jednowodnej.

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 Sevelamer carbonate Sandoz jest wskazany w celu przeciwdziałania hiperfosfatemii u dorosłych pacjentów poddawanych hemodializie lub dializie otrzewnowej.

Produkt leczniczy Sevelamer carbonate Sandoz jest również wskazany w celu przeciwdziałania hiperfosfatemii u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek niepoddawanych dializie, ze stężeniem fosforanów w surowicy $\geq 1,78$ mmol/l.

Produkt leczniczy Sevelamer carbonate Sandoz 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 Sevelamer carbonate Sandoz należy stosować trzy razy na dobę podczas posiłku.

Stężenie fosforanów w surowicy pacjentów	Łączna dobowy dawka węglanu sewelameru stosowana 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 zgodnie z instrukcją

W przypadku pacjentów leczonych wcześniej preparatami wiążącymi fosforany (chlorowoderek sewelameru lub preparat wapniowy) produkt leczniczy Sevelamer carbonate Sandoz 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 co 2–4 tygodnie o 0,8 g trzy razy na dobę (2,4 g na dobę), aż do uzyskania możliwego do akceptowania stężenia fosforanów w surowicy oraz kontynuować dalsze regularne monitorowanie.

Pacjenci stosujący produkt leczniczy Sevelamer carbonate Sandoz 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.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Sevelamer carbonate Sandoz u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki należy połykać w całości. Przed podaniem nie należy ich kruszyć, żuć ani dzielić na części.

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 produktu leczniczego Sevelamer carbonate Sandoz u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek niepoddawanych dializie, ze stężeniem fosforanów w surowicy $<1,78$ mmol/l. W związku z tym, stosowanie produktu leczniczego Sevelamer carbonate Sandoz w tej grupie pacjentów nie jest obecnie zalecane.

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Sevelamer carbonate Sandoz u pacjentów z następującymi zaburzeniami:

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

W związku z tym, podczas stosowania produktu leczniczego Sevelamer carbonate Sandoz u takich pacjentów należy zachować ostrożność.

Zatkanie i niedrożność całkowita/niedrożność częściowa jelit

W bardzo rzadkich przypadkach podczas leczenia chlorowodorkiem sewelameru (w kapsułkach lub tabletkach), 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 Sevelamer carbonate Sandoz, 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 produktem leczniczym Sevelamer carbonate Sandoz.

Witaminy rozpuszczalne w tłuszczach

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 produkt leczniczy Sevelamer carbonate Sandoz witamin rozpuszczalnych w tłuszczach zawartych w spożywanych pokarmach. U pacjentów nieprzyjmujących 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 niepoddawani dializie otrzymywali suplementy witaminy D (około 400 IU naturalnej witaminy D na dobę), które mogą stanowić część preparatu wielowitaminowego stosowanego niezależnie oprócz produktu leczniczego Sevelamer carbonate Sandoz. U pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej 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.

Niedobór folianów

Ze względu na niewystarczającą ilość dostępnych danych nie można wykluczyć niedoboru folianów podczas długotrwałego leczenia produktem leczniczym Sevelamer carbonate Sandoz.

Hipokalcemia/hiperkalcemia

U pacjentów z CKD może wystąpić hipokalcemia lub hiperkalcemia. Produkt leczniczy Sevelamer carbonate Sandoz 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 przewlekłą chorobą nerek 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 otrzewnowej, 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 polykaniu i zadławienia

Rzadko zgłaszano trudności w polykaniu tabletek produktu leczniczego Sevelamer carbonate Sandoz. Wiele z tych przypadków dotyczyło pacjentów z chorobami współistniejącymi, w tym z zaburzeniami polykania lub zaburzeniami czynności przełyku. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Sevelamer carbonate Sandoz u pacjentów z trudnościami w polykaniu. U pacjentów z trudnościami w polykaniu w wywiadzie należy rozważyć stosowanie węglanu sewelameru w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej.

Niedoczynność tarczycy

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

Długotrwałe leczenie

Podczas badania klinicznego trwającego rok nie obserwowano kumulacji sewelameru. Jednak nie można całkowicie wykluczyć możliwego wchłaniania i kumulacji sewelameru podczas długotrwałego leczenia (> jeden rok) (patrz punkt 5.2).

Nadczynność przytarczyc

Produkt leczniczy Sevelamer carbonate Sandoz nie jest wskazany w leczeniu nadczynności przytarczyc. U pacjentów z wtórną nadczynnością przytarczyc produkt leczniczy Sevelamer carbonate Sandoz 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.

Nietolerancja laktozy

Sevelamer carbonate Sandoz zawiera laktozę, dlatego nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dializa

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 produkt leczniczy Sevelamer carbonate Sandoz, zmniejszył biodostępność cyprofloksacyny o około 50%, gdy była ona podawana razem z chlorowodorkiem sewelameru. Produktu leczniczego Sevelamer carbonate Sandoz nie należy stosować jednocześnie z cyprofloksacyną.

Cyklosporyna, mykofenolanu mofetylu i takrolimus u biorców przeszczepu

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 przeciwartmyczne i przeciwdrgawkowe

Pacjenci stosujący leki przeciwartmyczne w leczeniu arytmii i leki przeciwdrgawkowe w leczeniu napadów padaczkowych byli wyłączeni z udziału w badaniach klinicznych. Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania produktu leczniczego Sevelamer carbonate Sandoz pacjentom stosującym te leki.

Digoksyna, warfaryna, enalapryl lub metoprolol

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

Inhibitory pompy protonowej

W okresie po wprowadzeniu sewelameru do obrotu zgłaszano bardzo rzadkie przypadki zwiększenia stężenia fosforanów u pacjentów przyjmujących jednocześnie inhibitory pompy protonowej i węglan sewelameru.

Biodostępność

Produkt leczniczy Sevelamer carbonate Sandoz 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 stosowania lub skuteczność, należy podawać co najmniej na jedną godzinę przed lub trzy godziny po podaniu produktu leczniczego Sevelamer carbonate Sandoz lub lekarz powinien rozważyć monitorowanie stężenia tych leków we krwi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych na temat stosowania sewelameru u kobiet w ciąży. Badania przeprowadzone 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. Produkt leczniczy Sevelamer carbonate Sandoz 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 przenikają 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 produktem leczniczym Sevelamer carbonate Sandoz, biorąc pod uwagę korzyść dla dziecka wynikającą z karmienia piersią oraz korzyść dla matki wynikającą z leczenia produktem leczniczym Sevelamer carbonate Sandoz.

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.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

Wykaz 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 niepoddawanych dializie, których leczenie trwało od 8 do 12 tygodni (79 pacjentów leczonych chlorowodorkiem sewelameru i 49 leczonych węglanem sewelameru).

W poniższej tabeli wymieniono zgodnie z częstością działania niepożądane odnotowane w trakcie badań klinicznych lub zgłaszane spontanicznie w okresie po wprowadzeniu sewelameru do obrotu. Częstość działań niepożądanych określono jako: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana częstość występowania (nie można ocenić na podstawie dostępnych danych).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość*	
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, wymioty, ból w nadbrzuszu, zaparcie	Biegunka, niestrawność, wzdęcia z oddawaniem gazów, ból brzucha		Zatkanie i niedrożność całkowita/niedrożność częściowa jelit, perforacja jelita
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				Świąd, wysypka

* zgłaszana po wprowadzeniu sewelameru do obrotu

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.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

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 węglańu sewelameru w pojedynczej dawce dobowej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w leczeniu hiperfosfatemii.

Kod ATC: V03AE02

Produkt leczniczy Sevelamer carbonate Sandoz 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. Poprzez wiązanie fosforanów w przewodzie pokarmowym i zmniejszenie wchłaniania sewelamer zmniejsza stężenie fosforanów w surowicy. Podczas podawania leku wiążącego fosforany zawsze konieczne jest regularne monitorowanie stężenia fosforanów w surowicy.

Podczas dwóch randomizowanych, krzyżowych badań klinicznych wykazano, że węglan sewelameru w postaci tabletek i proszku podawany trzy razy na dobę stanowi równoważnik terapeutyczny chlorowodoru 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 chlorowodoru 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 chlorowodoru sewelameru). Drugie badanie wykazało, że węglan sewelameru w postaci proszku podawany trzy razy na dobę stanowi równoważnik tabletek chlorowodoru 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 chlorowodoru sewelameru).

W badaniach klinicznych pacjentów poddawanych hemodializie sewelamer stosowany w monoterapii nie wywierał spójnego i klinicznie znamiennego działania na stężenie natywnego hormonu przytarczyc (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 produkt leczniczy Sevelamer carbonate Sandoz 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).

W badaniach *in vitro* i w badaniach *in vivo* w doświadczalnych modelach zwierzęcych wykazano, że sewelamer wiąże kwasy żółciowe. Wiązanie kwasów żółciowych poprzez żywice jonowymiennne 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.

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.

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

2 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.

Butelki HDPE mogą zawierać 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 dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 22426

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29.04.2015 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

17.03.2017 r.