

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sevemed, 800 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 800 mg sewelameru węglanu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda tabletkę powlekana zawiera 286,25 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana (tabletkę).

Owalne, białe do białawej barwy tabletkę z nadrukowanym na jednej stronie napisem "SVL".

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Sevemed jest przeznaczony do kontroli hiperfosfatemii u pacjentów dorosłych poddawanych hemodializie lub dializie otrzewnowej.

Sevemed jest przeznaczony także do kontroli hiperfosfatemii u dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, nie poddawanych dializie, u których stężenie fosforu w surowicy krwi wynosi $\geq 1,78$ mmol/l.

Sevemed należy stosować w kontekście podejścia obejmującego wiele działań terapeutycznych, które powinno obejmować suplementację wapnia, 1,25-dihydroksywitamiны D₃ lub jednego z jej analogów w celu kontroli 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 oparciu o potrzeby kliniczne i stężenie fosforu w surowicy krwi. Sevemed musi być zażywany trzy razy na dobę, z posiłkami.

Stężenie fosforu u pacjentów	Całkowita dawka dobową węglanu sewelameru, którą należy zażyć z trzema posiłkami w ciągu doby
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 późniejsza zmiana dawki zgodnie z instrukcją

W przypadku pacjentów stosujących już wcześniej środki wiążące fosforany (chlorowodorek sewelameru lub środki bazujące na wapniu), Sevemed powinien być podawany zgodnie z zasadą gram na gram z monitorowaniem stężenia fosforu w surowicy krwi, aby ustalić optymalną dawkę dobową.

Zmiana i utrzymanie dawki

Należy monitorować stężenie fosforanów w surowicy i indywidualnie dostosować 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 Sevemed powinni przestrzegać przepisanej im diety.

W praktyce klinicznej, leczenie ma charakter ciągły i opiera się na konieczności kontroli stężenia fosforu w surowicy krwi, a oczekiwana dawka dobowa wynosi średnio 6 g na dobę.

Dzieci i młodzież

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Sevemed u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Sposób podawania

Stosować doustnie.

Tabletki należy połykać w postaci nienaruszonej. Nie należy ich rozkruszać, żuć, ani przełamywać przed podaniem.

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 i skuteczności produktu leczniczego Sevemed u dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, nie poddawanych dializie i ze stężeniem fosforu w surowicy krwi < 1,78 mmol/l. Z tego względu stosowanie produktu leczniczego Sevemed u takich pacjentów nie jest obecnie zalecane.

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu leczniczego Sevemed u pacjentów z następującymi zaburzeniami:

- dysfagia
- zaburzenia przełykania
- poważne zaburzenia motoryki żołądkowo-jelitowej lub poważna gastropareza, zatrzymanie treści żołądkowej oraz odbiegające od normy lub nieregularne wypróżnienia
- aktywna choroba zapalna jelit
- poważny zabieg chirurgiczny przewodu pokarmowego

Z tego względu należy zachować szczególną ostrożność stosując Sevemed u takich pacjentów.

Niedrożność jelit całkowita i przepuszczająca

W bardzo rzadkich przypadkach obserwowano całkowitą lub przepuszczającą niedrożność jelit u pacjentów w czasie leczenia z zastosowaniem chlorowodoru sewelameru (kapsułki/tabletki), zawierającego tę samą resztę czynną, co węglan sewelameru. Zaparcie może być objawem poprzedzającym. Pacjentów, u których wystąpiło zaparcie należy dokładnie obserwować w trakcie leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego Sevemed. W przypadku pacjentów, u których wystąpi

zaparcie lub inne poważne objawy ze strony przewodu pokarmowego, leczenie z zastosowaniem produktu leczniczego Sevemed należy poddać ponownej ocenie.

Witaminy rozpuszczalne w tłuszczach

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek (ang. chronic kidney disease - CKD) może dojść do spadku stężenia witamin A, D, E i K, zależnie od ich zawartości w diecie oraz stopnia nasilenia choroby. Nie można wykluczyć, że Sevemed może wiązać witaminy rozpuszczalne w tłuszczach zawarte w spożywanym pokarmie. W przypadku pacjentów nie otrzymujących dodatkowo witamin, lecz leczonych z zastosowaniem sewelameru, należy regularnie kontrolować stężenie witamin A, D, E i K w surowicy krwi. Zaleca się zapewnienie suplementacji tych witamin w uzasadnionych przypadkach. Zaleca się, aby pacjenci z CKD nie poddawani dializom otrzymywali dodatkowo witaminę D (w przybliżeniu 400 jednostek międzynarodowych natywnej witaminy D na dobę). Witamina ta może wchodzić w skład preparatu multiwitaminowego, stosowanego poza ustaloną dawką produktu leczniczego Sevemed. W przypadku pacjentów poddawanych dializie otrzewnej, zaleca się dodatkowy monitoring stężenia witamin rozpuszczalnych w tłuszczach oraz kwasu foliowego, ponieważ stężenia witamin A, D, E i K nie były mierzone w trakcie badań klinicznych z udziałem takich pacjentów.

Niedobór folianów

Obecnie nie są dostępne wystarczające dane umożliwiające wykluczenie możliwości występowania niedoboru folianów w toku długookresowego leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego Sevemed.

Hipokalcemia/hiperkalcemia

U pacjentów z CKD może dojść do hipokalcemii lub hiperkalcemii. Sevemed nie zawiera wapnia. Z tego względu należy w regularnych odstępach czasu sprawdzać stężenie wapnia w surowicy krwi i w razie konieczności zastosować suplementację wapniem pierwiastkowym.

Kwasica metaboliczna

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek wykazują predyspozycję do rozwoju kwasicy metabolicznej. Z tego względu zaleca się regularną kontrolę stężenia wodorowęglanów w surowicy krwi, jako elementu dobrej praktyki klinicznej.

Zapalenie otrzewnej

Pacjenci poddawani dializom są narażeni na określone ryzyko infekcji związane z tą procedurą. Zapalenie otrzewnej jest znanym powikłaniem występującym u pacjentów poddawanych dializie otrzewnej, i w badaniu klinicznym nad chlorowodorkiem sewelameru donoszono o większej ilości przypadków zapalenia otrzewnej w grupie pacjentów otrzymujących sewelamer, niż w grupie kontrolnej. Pacjentów poddawanych dializom otrzewnym należy ściśle monitorować, aby dopilnować poprawnego stosowania odpowiedniej techniki aseptycznej oraz zapewnić wczesne rozpoznanie i reagowanie na objawy przedmiotowe i podmiotowe związane z zapaleniem otrzewnej.

Trudności z przełykaniem i krztuszenie się

Opisywano niezbyt częste przypadki trudności z przełykaniem tabletek Sevemed. Wiele z takich przypadków dotyczyło pacjentów ze współistniejącymi chorobami, obejmującymi trudności z przełykaniem lub anomalie przełyku. Należy zachować szczególną ostrożność stosując Sevemed u pacjentów mających trudności z przełykaniem. Należy rozważyć stosowanie sewelameru węglanu w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej u pacjentów z trudnościami w połykaniu w wywiadzie

Niedoczynność tarczycy

Zaleca się ściślejszy monitoring pacjentów z niedoczynnością tarczycy, którym jednocześnie podawane są węglan sewelameru i lewotyroksyna (patrz punkt 4.5).

Leczenie długotrwałe

W trwającym jeden rok badaniu klinicznym nie uzyskano dowodów na gromadzenie się sewelameru. Jednakże, potencjalnego wchłaniania i gromadzenia się sewelameru w trakcie długookresowej terapii (> jeden rok) nie można całkowicie wykluczyć (patrz punkt 5.2).

Nadczynność przytarczyc

Sevemed nie jest wskazany do kontroli nadczynności przytarczyc. U pacjentów z wtórną nadczynnością przytarczyc Sevemed należy stosować w kontekście podejścia obejmującego wiele działań terapeutycznych, które powinno obejmować suplementację wapnia, 1,25-dihydroksywitaminy D3 lub jednego z jej analogów w celu obniżenia stężenia nietkniętego parathormonu (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/chlorowodorkiem sewelameru u pacjentów, u których wystąpiły ciężkie objawy ze strony przewodu pokarmowego.

Nietolerancja laktozy

Tabletka produktu leczniczego Sevemed zawiera laktozę. Pacjenci z rzadkimi, dziedzicznymi zaburzeniami tolerancji galaktozy, niedoborem laktazy Lapp lub nieprawidłowym wchłanianiem glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dializa

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji u pacjentów dializowanych.

Cyprofloksacyna

W badaniach interakcji przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach otrzymujących pojedynczą dawkę leku, chlorowodorek sewelameru, zawierający tę samą resztę czynną co Sevemed, obniżał dostępność biologiczną ciprofloksacyny o około 50% podawanej jednocześnie z chlorowodorkiem sewelameru. W konsekwencji, Sevemed nie powinien być stosowany jednocześnie z ciprofloksacyną.

Cyklosporyna, mykofenolan mofetylu, takrolimus

Zgłaszano obniżone stężenia cyklosporyny, mykofenolanu mofetylu oraz takrolimusu u pacjentów po przeszczepie, gdy leki te były podawane jednocześnie z chlorowodorkiem sewelameru.

Zaobserwowana zmiana stężenia tych leków nie miała konsekwencji klinicznych (tzn. odrzucenia przeszczepu). Nie można jednak wykluczyć możliwości występowania interakcji, i należy rozważyć ściśle kontrolowanie stężeń cyklosporyny, mykofenolanu mofetylu i takrolimusu we krwi w trakcie stosowania tych leków w sprzężeniu z sewelamerem oraz po jego odstawieniu.

Lewotyroksyna

Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki niedoczynności tarczycy u pacjentów otrzymujących jednocześnie chlorowodorek sewelameru, który zawiera tę samą resztę czynną, co węglan sewelameru, oraz lewotyroksynę. Z tego względu zaleca się ściślejszą kontrolę stężenia tyreotropiny (TSH) u pacjentów otrzymujących węglan sewelameru i lewotyroksynę.

Leki antyarytmiczne i przeciwpadaczkowe

Pacjenci stosujący leki antyarytmiczne w celu kontroli arytmii oraz leki przeciwpadaczkowe w celu kontroli napadów padaczki zostali wykluczeni z badań klinicznych. Należy zachować ostrożność przepisując Sevemed pacjentom stosującym także te leki.

Digoksyna, warfaryna, enalapril lub metoprolol

W badaniach interakcji przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach, chlorowodorek sewelameru, zawierający tę samą resztę czynną co sewelameru węglan, nie wpływał na dostępność biologiczną digoksyny, warfaryny, enalaprilu ani metoprololu.

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.

Biodostępność

Sevemed nie ulega wchłanianiu i może wpływać na dostępność biologiczną innych produktów leczniczych. W przypadku podawania jakiegokolwiek produktu leczniczego, którego obniżenie dostępności biologicznej może mieć znaczący wpływ na bezpieczeństwo lub skuteczność terapii, taki produkt leczniczy należy podawać na co najmniej jedną godzinę przed, lub trzy godziny po podaniu produktu leczniczego Sevemed, lub też lekarz powinien rozważyć kontrolę stężenia leku we krwi.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma danych lub istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania sewelameru u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały pewne działanie toksyczne na rozrodczość, gdy sewelamer był podawany szczurom w wysokich dawkach (patrz punkt 5.3). Wykazano także, że sewelamer obniża wchłanianie niektórych witamin, włącznie z kwasem foliowym (patrz punkty 4.4 i 5.3). Potencjalne ryzyko dla ludzi jest nieznane. Sevemed powinien być podawany kobietom w ciąży wyłącznie w razie konieczności i po przeprowadzeniu dokładnej analizy ryzyka wobec korzyści zastosowania leku zarówno dla matki, jak i dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy sewelamer/i jego metabolity są wydzielane z mlekiem. Niewchłaniałna natura sewelameru wskazuje, że prawdopodobieństwo wydzielania sewelameru z mlekiem jest niskie. Decyzję dotyczącą kontynuacji/przerwania karmienia piersią lub kontynuacji/przerwania leczenia z zastosowaniem produktu leczniczego Sevemed należy podjąć uwzględniając korzyści dla dziecka związane z karmieniem piersią oraz korzyści dla kobiety związane z leczeniem z zastosowaniem produktu leczniczego Sevemed.

Płodność

Nie ma danych dotyczących wpływu sewelameru na płodność u ludzi. Badania na zwierzętach wykazały, że sewelamer nie zakłócał płodności szczurów płci męskiej, ani żeńskiej przy narażeniu równoważnym dwukrotności maksymalnej dawki stosowanej w badaniach klinicznych u ludzi, wynoszącym 13 g na dobę, w oparciu o porównanie względnej powierzchni ciała.

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

Streszczenie danych dotyczących profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej występujących ($\geq 5\%$ pacjentów) działań niepożądanych należały zaburzenia żołądka i jelit. Większość tych działań niepożądanych miało charakter łagodny lub umiarkowany.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Bezpieczeństwo stosowania sewelameru (w postaci soli węglanowej lub chlorowodorowej) badano w ramach licznych badań klinicznych obejmujących łącznie 969 pacjentów poddawanych hemodializie, przy długości leczenia od 4 do 50 tygodni (724 pacjentów leczonych z zastosowaniem chlorowodoru sewelameru i 245 z zastosowaniem węglanu sewelameru), 97 pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej, przy długości leczenia 12 tygodni (wszyscy leczeni z zastosowaniem chlorowodoru sewelameru) oraz 128 pacjentów z CKD nie poddawanych dializie, przy długości leczenia od 8 do 12 tygodni (79 pacjentów leczonych z zastosowaniem chlorowodoru sewelameru i 49 z zastosowaniem węglanu sewelameru).

Działania niepożądane, które wystąpiły podczas badań klinicznych oraz działania niepożądane zgłaszane spontanicznie w okresie po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu podano w poniższej tabeli grupując je według częstości występowania. Częstość zgłoszeń sklasyfikowano jako bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	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		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*

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, 2-222 Warszawa

Tel: + 48 22 49 21 301

Fax: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Chlorowodorek sewelameru zawierający tę samą resztę czynną, co węglan sewelameru, podawano zdrowym ochotnikom w dawkach sięgających 14 gramów na dobę przez okres ośmiu dni, bez żadnych zdarzeń niepożądanych. W przypadku pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek maksymalna badana dawka dobową wynosiła 14,4 gramy węglanu sewelameru w postaci pojedynczej dawki dobowej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leczenie hiperfosfatemii. Kod ATC: V03A E02.

Sevemed zawiera sewelamer, nieulegający wchłanianiu, wiążący fosforany, usieciowany polimer, niezawierający metali ani wapnia. Sewelamer zawiera wiele grup aminowych rozdzielonych jednym atomem węgla ze szkieletu polimeru, które ulegają protonowaniu w żołądku. Protonowane aminy wiążą ujemnie naładowane jony, takie jak pochodzące z diety fosforany znajdujące się w jelicie. Wiążąc fosforany w przewodzie pokarmowym i obniżając ich wchłanianie, sewelamer obniża stężenie fosforu w surowicy krwi. Przy podawaniu środka wiążącego fosforany zawsze konieczne jest prowadzenie regularnego monitoringu stężenia fosforu w surowicy krwi.

W dwóch randomizowanych badaniach klinicznych z zamianą grup wykazano, że węglan sewelameru, zarówno w postaci tabletki, jak i proszku, podawany trzy razy na dobę był równoważny terapeutycznie do chlorowodoru sewelameru, a - co za tym idzie - skuteczny w kontroli stężenia fosforu w surowicy pacjentów z CKD poddawanych hemodializie.

W pierwszym z tych badań wykazano, że węglan sewelameru w tabletkach podawany trzy razy na dobę był równoważny wobec chlorowodoru sewelameru w tabletkach podawanego trzy razy na dobę 79 hemodializowanym pacjentom leczonym w czasie dwóch randomizowanych 8-tygodniowych okresów (średnie ważone wobec czasu stężenie fosforu w surowicy wynosiło $1,5 \pm 0,3$ mmol/l zarówno w przypadku węglanu, jak i chlorowodoru sewelameru). W drugim z tych badań wykazano, że węglan sewelameru w proszku podawany trzy razy na dobę był równoważny wobec chlorowodoru sewelameru w tabletkach podawanego trzy razy na dobę 31 hemodializowanym pacjentom z hiperfosfatemią (zdefiniowaną jako stężenie fosforu w surowicy $\geq 1,78$ mmol/l) leczonym w czasie dwóch randomizowanych 4-tygodniowych okresów (średnie ważone wobec czasu stężenie fosforu w surowicy wynosiło $1,6 \pm 0,5$ mmol/l dla węglanu sewelameru w proszku oraz $1,7 \pm 0,4$ mmol/l dla chlorowodoru sewelameru w tabletkach).

W badaniach klinicznych hemodializowanych pacjentów, sam sewelamer nie wywierał spójnego i klinicznie znaczącego wpływu na stężenie nienaruszonego parathormonu (iPTH) w surowicy krwi. Jednakże, w trwającym 12 tygodni badaniu dotyczącym pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej, obserwowane były podobne spadki stężenia iPTH co u pacjentów otrzymujących octan wapnia. U pacjentów z wtórną nadczynnością przytarczyc Sevemed należy stosować w kontekście podejścia obejmującego wiele działań terapeutycznych, które powinno obejmować suplementację wapnia, 1,25-dihydroksywitaminy D3 lub jednego z jej analogów w celu obniżenia stężenia nietkniętego parathormonu (iPTH).

Wykazano także, że sewelamer wiąże kwasy żółciowe w zwierzęcych modelach eksperymentalnych *in vitro* i *in vivo*. Wiązanie kwasów żółciowych przez reszty dokonujące wymiany jonów jest utrwaloną metodą obniżania stężenia cholesterolu we krwi. W badaniach klinicznych sewelameru, zarówno średnie stężenie całkowitego cholesterolu, jak i stężenie cholesterolu LDL spadło o 15-39%. Spadek stężenia cholesterolu obserwowano po 2 tygodniach leczenia i utrzymywało się ono w przypadku długotrwałego leczenia. Stężenia triglicerydów, cholesterolu HDL i albumin nie ulegały zmianie w wyniku leczenia z zastosowaniem sewelameru.

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

Sewelamer nie zawiera wapnia i obniża częstość występowania zdarzeń hiperkalcemicznych w porównaniu do pacjentów stosujących same tylko środki wiążące fosforany oparte na wapniu. Wykazano utrzymanie działania sewelameru na fosfor i wapń w całym okresie badania wraz z

rocznym okresem obserwacyjnym. Informacje te pochodzą z badań, w których stosowano chlorowodorek sewelameru.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nie przeprowadzono badań farmakokinetyki węglańca sewelameru. Chlorowodorek sewelameru, który zawiera tę samą resztę czynną, co węglan sewelameru, nie ulega wchłanianiu z przewodu pokarmowego, co potwierdzają badania wchłaniania przeprowadzone na zdrowych ochotnikach.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Niekliniczne dane uzyskane w wyniku konwencjonalnych badań bezpieczeństwa farmakologicznego, toksyczności i genotoksyczności po podaniu pojedynczej i powtarzanej dawki sewelameru nie wykazały szczególnego zagrożenia dla ludzi.

Badania nad działaniem kancerogennym chlorowodoru sewelameru podawanego doustnie przeprowadzono na myszach (dawki do 9 g/kg/dobę) i szczurach (0,3, 1 lub 3 g/kg/dobę). Zaobserwowano wzmożoną zachorowalność na brodawczaka przejściowokomórkowego pęcherza moczowego u szczurów płci męskiej, w grupie otrzymującej wysoką dawkę (równoważnik dawki dla ludzi dwukrotnie przekraczającej maksymalną dawkę stosowaną w badaniach klinicznych wynoszącą 14,4 g). Nie stwierdzono zwiększonej zachorowalności na nowotwory u myszy (równoważnik dawki dla ludzi trzykrotnie przekraczającej maksymalną dawkę stosowaną w badaniach klinicznych).

W teście cytogenetycznym *in vitro* na komórkach ssaków z aktywacją metaboliczną, chlorowodorek sewelameru powodował statystycznie istotny wzrost liczby strukturalnych aberracji chromosomowych. Chlorowodorek sewelameru nie miał działania mutagennego w oznaczeniu mutacji bakteryjnej Ames.

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

Deficyty kostnienia szkieletu zaobserwowano w kilku lokalizacjach u płodów szczurów płci żeńskiej, którym podawano sewelamer w średnich i wysokich dawkach (równoważnik dawki dla ludzi poniżej maksymalnej dawki stosowanej w badaniach klinicznych wynoszącej 14,4 g). Oddziaływania te mogą mieć charakter wtórny wobec niedoboru witaminy D.

U ciężarnych królików, którym podawano doustnie dawki chlorowodoru sewelameru przez zgłębnik w okresie organogenezy wystąpił wzrost wczesnych resorpcji płodu w grupie otrzymującej wysoką dawkę (równoważnik dawki dla ludzi dwukrotnie przekraczającej maksymalną dawkę stosowaną w badaniach klinicznych).

Chlorowodorek sewelameru nie zakłócał płodności szczurów płci męskiej i żeńskiej w badaniu obejmującym podawanie leku w diecie, w którym samice poddawano leczeniu w okresie od 14 dni przed kryciem do zakończenia ciąży, a samce poddawano leczeniu w okresie 28 dni przed kryciem. Najwyższą dawką stosowaną w tym badaniu była dawka 4,5 g/kg/dobę (równoważnik dawki dla ludzi dwukrotnie przekraczającej maksymalną dawkę stosowaną w badaniach klinicznych wynoszącą 13 g/dobę, 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:

Hypromeloza (E464)
Monoglicerydy dwuacetylowane

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka z HDPE z wieczkiem z PP zawierająca 180 tabletek w tekturowym pudełku.

Tylko butelki zawierające środek pochłaniający wilgoć: butelki z HDPE zawierają środek pochłaniający wilgoć.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG
Kuhloweg 37
58638 Iserlohn
Niemcy
Tel.: +49 2371 937-0
Fax: +49 2371 937-106
E-mail: info@medice.de

8. NUMER(Y) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

21909

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 11.06.2014

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

04.05.2018