

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sevemed, 2,4 g, proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda saszetka zawiera 2,4 g sewelameru węgla (*Sevelameri carbonas*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej.
Proszek prawie biały do żółtego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

Sevemed jest przeznaczony także do hamowania 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 wraz z innymi działaniami terapeutycznymi, do których powinny należeć suplementacja wapnia i podawanie 1,25-dihydroksywitaminy D₃ lub jednego z jej analogów w celu zapobiegania rozwojowi osteodystrofii nerkowej.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawka początkowa

Zalecana dawka początkowa węgla sewelameru wynosi 2,4 g lub 4,8 g na dobę, w oparciu o potrzeby kliniczne i stężenie fosforu w surowicy krwi. Sevemed należy przyjmować trzy razy na dobę, z posiłkami.

Stężenie fosforu u pacjentów	Całkowita dawka dobową węgla 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 późniejsze dostosowanie dawki zgodnie z instrukcją

W przypadku pacjentów stosujących już wcześniej środki wiążące fosforany (chlorowodorek sewelameru lub związki wapnia), Sevemed należy podawać zgodnie z zasadą gram za gram, z monitorowaniem stężenia fosforu w surowicy krwi celem ustalenia optymalnej dawki dobowej.

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 będzie prowadzone w sposób ciągły, w oparciu o potrzeby ograniczania 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

Podanie doustne.

Zawartość każdej saszetki, 2,4 g proszku należy rozproszyc w 60 ml wody przed zastosowaniem.

Zawiesinę należy zużyć w ciągu 30 minut od przygotowania.

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 takie samo ugrupowanie czynne, jak węglan sewelameru. Objawem poprzedzającym może być zaparcie. 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 zmniejszenia 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. W uzasadnionych przypadkach zaleca się zapewnienie suplementacji tych witamin. Zaleca się, aby pacjenci z CKD nie poddawani dializom otrzymywali dodatkowo witaminę D (w przybliżeniu 400 jednostek międzynarodowych naturalnej witaminy D na dobę). Witamina ta może wchodzić w skład preparatu multiwitaminowego, stosowanego poza ustaloną dawką produktu leczniczego Sevemed. W przypadku pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej, zaleca się dodatkowy monitoring stężenia witamin rozpuszczalnych w tłuszczach oraz kwasu foliowego, ponieważ nie mierzono stężeń witamin A, D, E i K 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 wapnia.

Kwasica metaboliczna

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

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 otrzewnowej. W badaniu klinicznym chlorowodoru sewelameru zgłaszano więcej przypadków zapalenia otrzewnej w grupie pacjentów otrzymujących sewelamer, niż w grupie kontrolnej. Pacjentów poddawanych dializom otrzewnowym 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 węgla sewelameru w postaci tabletek. Wiele z takich przypadków dotyczyło pacjentów ze współistniejącymi chorobami, obejmującymi trudności z przełykaniem lub anomalie przełyku. Należy zachować szczególną ostrożność stosując tabletki u pacjentów mających trudności z przełykaniem. U pacjentów z trudnościami w połykaniu w wywiadzie należy rozważyć stosowanie produktu Sevemed w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej.

Niedoczynność tarczycy

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

Leczenie długotrwałe

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

Nadczynność przytarczyc

Sevemed nie jest wskazany do hamowania nadczynności przytarczyc u pacjentów z wtórną nadczynnością przytarczyc, Sevemed należy stosować wraz z innymi działaniami terapeutycznymi, do których powinny należeć suplementacja wapnia i podawanie 1,25-dihydroksywitaminy D₃ lub jednego z jej analogów, w celu obniżenia aktywności 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), powiązanych z obecnością kryształów sewelameru. Nie wykazano jednak, aby kryształy sewelameru były przyczyną inicjującą tego typu zaburzeń. Należy ponownie rozważyć decyzję o leczeniu węglanem sewelameru/chlorowodorkiem sewelameru u pacjentów, u których wystąpiły ciężkie objawy ze strony przewodu pokarmowego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Dializa

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji u pacjentów poddawanych dializie.

Cyprofloksacyna

W badaniach interakcji przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach otrzymujących pojedynczą dawkę leku, chlorowoderek sewelameru, zawierający to samo ugrupowanie czynne co Sevemed, obniżał dostępność biologiczną podawanej jednocześnie cyprofloksacyny o około 50%. W związku z tym, Sevemed nie powinien być stosowany jednocześnie z cyprofloksacyną.

Cyklosporyna, mykofenolan mofetylu, takrolimus u pacjentów po przeszczepie

Zgłaszano obniżone stężenia cyklosporyny, mykofenolanu mofetylu oraz takrolimusu u pacjentów po przeszczepie, gdy leki te podawano 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 łącznie z sewelamerem oraz po jego odstawieniu.

Lewotyroksyna

Zgłaszano bardzo rzadkie przypadki niedoczynności tarczycy u pacjentów otrzymujących jednocześnie chlorowoderek sewelameru, który zawiera to samo ugrupowanie czynne, co węglan sewelameru, oraz lewotyroksynę. Z tego względu zaleca się ściślejszą kontrolę aktywności tyreotropiny (TSH) u pacjentów otrzymujących węglan sewelameru i lewotyroksynę.

Leki antyarytmiczne i przeciwpadaczkowe

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

Digoksylna, warfaryna, enalapryl lub metoprolol

W badaniach interakcji przeprowadzonych na zdrowych ochotnikach, chlorowoderek sewelameru, zawierający to samo ugrupowanie czynne co węglan sewelameru, nie wpływał na dostępność biologiczną digoksylny, warfaryny, enalaprylu ani metoprololu.

Inhibitory pompy protonowej

Po wprowadzeniu 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, produkt taki należy podawać co najmniej jedną godzinę przed lub trzy godziny po podaniu produktu leczniczego Sevemed, lub lekarz powinien rozważyć kontrolę stężenia 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 podczas podawania szczurom sewelameru w wysokich dawkach (patrz punkt 5.3). Wykazano także, że sewelamer obniża wchłanianie niektórych witamin, w tym kwasu foliowego (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 z zastosowania, zarówno dla matki, jak i dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy sewelamer/metabolity przenikają do mleka. Brak wchłaniałości sewelameru wskazuje, że prawdopodobieństwo przenikania sewelameru do mleka 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 samców ani samic szczurów przy narażeniu równoważnym dwukrotności maksymalnej dawki 13 g na dobę stosowanej w badaniach klinicznych u ludzi, 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

Podsumowanie danych dotyczących profilu bezpieczeństwa

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Bezpieczeństwo stosowania sewelameru (w postaci węglanu lub chlorowodorku) 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 chlorowodorku sewelameru i 245 z zastosowaniem węglanu sewelameru), 97 pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej, przy długości leczenia 12 tygodni (wszyscy leczeni z zastosowaniem chlorowodorku 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 z okresu po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu podano w poniższej tabeli, grupując je według częstości występowania. Częstość zgłoszeń określono jako bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); 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			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

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

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 to samo ugrupowanie czynne, co węglan sewelameru, podawano zdrowym ochotnikom w dawkach sięgających 14 g na dobę przez okres ośmiu dni, bez żadnych zdarzeń niepożądanych. W przypadku pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek maksymalna badana dawka dobową wynosiła 14,4 g węglanu sewelameru w postaci pojedynczej dawki dobowej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w leczeniu hiperfosfatemii
Kod ATC: V03AE02

Sevemed zawiera sewelamer, niewchłaniany, usieciowany polimer wiążący fosforany, nie zawierający wapnia ani innych metali. Sewelamer zawiera wiele grup aminowych przedzielonych 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 systematycznej kontroli stężenia fosforu w surowicy krwi.

W dwóch randomizowanych badaniach klinicznych z zamianą grup wykazano, że węglan sewelameru, podawany trzy razy na dobę był równoważny terapeutycznie z chlorowodorkiem sewelameru, czyli skuteczny w ograniczaniu stężenia fosforu w surowicy pacjentów z CKD poddawanych hemodializie. Badania te wykazały także, że równoważny terapeutycznie z chlorowodorkiem sewelameru jest węglan sewelameru zarówno w postaci tabletek jak i proszku. W pierwszym z tych badań wykazano, że węglan sewelameru w tabletkach podawany trzy razy na dobę był równoważny z chlorowodorkiem sewelameru w tabletkach podawanym trzy razy na dobę, u 79 pacjentów poddawanych hemodializie, leczonych 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 z chlorowodorkiem sewelameru w tabletkach, podawanym trzy razy na dobę u 31 pacjentów poddawanych hemodializie, 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 u pacjentów poddawanych hemodializie, sam sewelamer nie wywierał spójnego i klinicznie znaczącego wpływu na stężenie nietkniętego parathormonu (iPTH) w surowicy krwi. Jednakże, w trwającym 12 tygodni badaniu dotyczącym pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej, obserwowane były podobne spadki stężenia iPTH jak u pacjentów otrzymujących octan wapnia. U pacjentów z wtórną nadczynnością przytarczyc Sevemed należy stosować wraz z innymi działaniami terapeutycznymi, do których powinny należeć suplementacja wapnia i podawanie 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 podstawniki dokonujące wymiany jonów jest dobrze ugruntowaną metodą obniżania stężenia cholesterolu we krwi. W badaniach klinicznych sewelameru, zarówno średnie stężenie całkowitego cholesterolu, jak i stężenie cholesterolu LDL zmniejszyły się o 15-39%. Zmniejszenie 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 epizodów hiperkalcemii, w porównaniu do pacjentów stosujących 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 węglanu sewelameru. Chlorowodorek sewelameru, który zawiera to samo ugrupowanie czynne, 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 rakotwórczym 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 samców szczurów, w grupie otrzymującej wysoką dawkę (równoważną dawce dla ludzi dwukrotnie przekraczającą maksymalną dawkę 14,4 g stosowaną w badaniach klinicznych). Nie stwierdzono zwiększonej zachorowalności na nowotwory u myszy (równoważna dawka dla ludzi trzykrotnie przekraczająca 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 bakteryjnych (test Ames).

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

Deficyty kostnienia szkieletu zaobserwowano w kilku lokalizacjach u płodów samic szczurów, którym podawano sewelamer w średnich i wysokich dawkach (równoważna dawka dla ludzi poniżej maksymalnej dawki 14,4 g stosowanej w badaniach klinicznych). 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 (równoważna dawka dla ludzi dwukrotnie przekraczająca maksymalną dawkę stosowaną w badaniach klinicznych).

Chlorowodorek sewelameru nie zakłócał płodności samców i samic szczurów w badaniu obejmującym podawanie leku w diecie, w którym samicom podawano ten lek w okresie od 14 dni przed kryciem do zakończenia ciąży, a samcom w okresie 28 dni przed kryciem. Najwyższą dawką stosowaną w tym badaniu było 4,5 g/kg/dobę (równoważna dawka dla ludzi dwukrotnie przekraczająca maksymalną dawkę 13 g/dobę stosowaną w badaniach klinicznych, w oparciu o porównanie względnej powierzchni ciała).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Karmeloza sodowa
Sukraloza
Aromat cytrynowy
Aromat pomarańczowy
Żelaza tlenek, żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Zawiesina musi zostać zużyta w ciągu 30 minut od przygotowania.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Saszetka PET/Aluminium/LDPE, w tekturowym pudełku.

Każda saszetka zawiera 2,4 g węglanu sewelameru. Każde tekturowe pudełko zawiera 60 lub 90 saszetek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Przed zastosowaniem proszek należy rozproszyc w 60 ml wody na saszetkę. Proszek do sporządzania zawiesiny jest prawie biały do żółtego, o smaku cytrusowym.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG
Kuhloweg 37
58638 Iserlohn
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO