

**ANEKS I**

**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Sewelameru węglan Houston, 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 Houston jest wskazany w celu przeciwdziałania hiperfosfatemii u dorosłych pacjentów poddawanych hemodializie lub dializie otrzewnowej.

Produkt leczniczy Sewelameru węglan Houston jest również wskazany w celu przeciwdziałania hiperfosfatemii u dorosłych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek nie poddawanych dializie, ze stężeniem fosforanów w surowicy > 1,78 mmol/l.

Produkt leczniczy Sewelameru węglan Houston należy stosować w ramach wielostronnego podejścia terapeutycznego – leczenie może uwzględniać uzupełnianie wapnia, 1,25-dihydroksy-witaminy D<sub>3</sub> lub jednego z jej analogów w celu opanowania rozwoju wtórnej nadczynności przytarczyc pochodzenia nerkowego (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 Houston należy stosować trzy razy na dobę podczas posiłku.

Stężenie fosforanów w surowicy pacjentów	Łączna dobową dawką 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 (chlorowodorek sewelameru lub preparat wapniowy) produkt leczniczy Sewelameru węglan Housthon 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 aż do uzyskania możliwego do akceptowania stężenia fosforanów w surowicy oraz kontynuować dalsze regularne monitorowanie.

Pacjenci stosujący produkt leczniczy Sewelameru węglan Housthon 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 Sewelameru węglan Housthon u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Sewelameru węglan Housthon u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

#### Sposób podawania

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 badano bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Sewelameru węglan Housthon u dzieci w wieku poniżej 18 lat.

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Sewelameru węglan Housthon 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 Sewelameru węglan Housthon w tej grupie pacjentów nie jest obecnie zalecane.

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Sewelameru węglan Housthon 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 Sewelameru węglan Housthon u takich pacjentów należy zachować ostrożność.

#### Zatkanie i niedrożność całkowita/niedrożność częściowa jelit

W bardzo rzadkich przypadkach podczas leczenia chlorowodorkiem sewelameru, który zawiera taki sam czynny fragment cząsteczki jak węglan sewelameru, u pacjentów obserwowano zatkanie i niedrożność całkowita/niedrożność częściową jelit. Objawem poprzedzającym może być zaparcie. Pacjentów leczonych produktem leczniczym Sewelameru węglan Housthon, 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 Sewelameru węglan Housthon.

#### 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 Sewelameru węglan Housthon 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 produktu leczniczego Sewelameru węglan Housthon. 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 Sewelameru węglan Housthon.

#### Hipokalcemia/hiperkalcemia

U pacjentów z CKD może wystąpić hipokalcemia lub hiperkalcemia. Produkt leczniczy Sewelameru węglan Housthon 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 połykaniu i zadławienia

Rzadko zgłaszano trudności w połykaniu tabletek produktu leczniczego Sewelameru węglan Houston. Wiele z tych przypadków dotyczyło pacjentów z chorobami współistniejącymi, w tym z zaburzeniami połykania lub zaburzeniami czynności przełyku. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Sewelameru węglan Houston u pacjentów z trudnościami w połykaniu. U pacjentów z trudnościami w połykaniu w wywiadzie należy rozważyć stosowanie proszku Sewelameru węglan Houston do sporządzania zawiesiny doustnej.

#### Leki przeciwartmyczne i przeciwpadaczkowe

Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania produktu leczniczego Sewelameru węglan Houston pacjentom stosującym leki przeciwartmyczne i przeciwpadaczkowe (patrz punkt 4.5).

#### 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 Sewelameru węglan Houston nie jest wskazany w leczeniu nadczynności przytarczyc. U pacjentów z wtórną nadczynnością przytarczyc produkt leczniczy Sewelameru węglan Houston należy stosować w ramach wielostronnego podejścia terapeutycznego – leczenie może uwzględniać uzupełnianie wapnia, 1,25-dihydroksy-witaminy D<sub>3</sub> lub jednego z jej analogów w celu zmniejszenia stężenia natywnego hormonu przytarczyc (iPTH).

#### Nietolerancja laktozy

Sewelameru węglan Houston 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**

Nie prowadzono badań interakcji leków u pacjentów poddawanych dializie.

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

U pacjentów po przeszczepie, którym jednocześnie podawano chlorowodorek 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 tarkolimusu we krwi podczas równoczesnego stosowania i po odstawieniu tych leków.

Obserwowano bardzo rzadkie przypadki niedoczynności tarczycy u pacjentów, którym podawano jednocześnie chlorowodorek 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.

Pacjenci stosujący leki przeciwaritmiczne w leczeniu arytmii i leki przeciwpadaczkowe w leczeniu napadów padaczkowych byli wyłączeni z udziału w badaniach klinicznych. Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania produktu leczniczego Sewelameru węglan Houston pacjentom stosującym te leki.

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

Produkt leczniczy Sewelameru węglan Houston 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 produktu leczniczego Sewelameru węglan Houston lub lekarz powinien rozważyć monitorowanie stężenia tych leków we krwi.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Brak jest 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 Sewelameru węglan Houston 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 przenika do mleka kobiecego. Brak wchłaniałości 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 Sewelameru węglan Houston, biorąc pod uwagę korzyść dla dziecka wynikającą z karmienia piersią oraz korzyść dla matki wynikającą z leczenia produktem leczniczym Sewelameru węglan Houston.

##### 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**

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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

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. Dane z takich badań, dotyczące możliwego lub prawdopodobnego związku z sewelamerem, podano według częstości występowania w poniższej tabeli. Częstość działań niepożądanych określono jako: bardzo często ( $> 1/10$ ); często ( $> 1/100$ ,  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $> 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), rzadko ( $> 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10000$ ), nieznana częstość występowania (nie można ocenić na podstawie dostępnych danych).

##### Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>
<b>Bardzo często:</b> nudności, wymioty, ból w nadbrzuszu, zaparcie
<b>Często:</b> biegunka, niestrawność, wzdęcia z oddawaniem gazów, ból

*Doświadczenie po wprowadzeniu do obrotu:* Podczas leczenia sewelamerem, w okresie po rejestracji leku, u pacjentów zgłaszano świąd, wysypkę, zatkanie i niedrożność całkowitą/niedrożność częściową i perforację jelit.

##### 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](mailto:ndl@urpl.gov.pl).

#### 4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania. 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.

## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w leczeniu hiperfosfatemii. Kod ATC: V03A E02.

Produkt leczniczy Sewelameru węglan Housthon 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 zmniejszanie 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 Sewelameru węglan Housthon należy stosować w ramach wielostronnego podejścia terapeutycznego – leczenie może uwzględniać uzupełnianie wapnia, 1,25-dihydroksy-witaminy D<sub>3</sub> 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 jonowymiennie 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 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**

Housthon BV  
Microweg 22  
6545 CM Nijmegen  
Holandia  
T: +31 (0)24 372 77 00  
F: +31 (0)24 372 78 36  
[info@housthon.nl](mailto:info@housthon.nl)

**8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

**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**