

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Carbonat de sevelamer Heaton 800 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține carbonat de sevelamer 800 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: fiecare comprimat filmat conține lactoză monohidrat 286.25 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat

Comprimat de formă ovală (20 mm x 7 mm), de culoare albă sau aproape albă. Comprimatele sunt marcate cu „SVL” pe o față.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Carbonat de sevelamer Heaton este indicat pentru controlul hiperfosfatemiei la pacienți adulți tratați prin hemodializă sau dializă peritoneală.

Carbonat de sevelamer Heaton este indicat, de asemenea, pentru controlul hiperfosfatemiei la pacienți adulți cu boală renală cronică (BRC) netratați prin dializă, cu o concentrație plasmatică a fosforului \geq 1,78 mmol/l.

Carbonat de sevelamer Heaton trebuie administrat în cadrul unui tratament multiplu, care poate să includă suplimente de calciu, 1,25 – dihidroxi vitamina D₃ sau un analog al acesteia, pentru a controla evoluția formei osoase a bolii renale.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza inițială

Doza inițială recomandată de carbonat de sevelamer este de 2,4 g sau 4,8 g pe zi, în funcție de necesitățile clinice și de concentrația plasmatică a fosforului. Carbonat de sevelamer Heaton trebuie administrat de trei ori pe zi în timpul meselor.

Valoare plasmatică a fosforului la pacienți	Doza zilnică totală de carbonat de sevelamer care trebuie utilizată în timpul celor 3 mese în fiecare zi
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 stabilire treptată ulterioară conform instrucțiunilor, vezi pct. „Stabilirea treptată a dozei și doza de întreținere”

Pentru pacienții care au urmat anterior tratament cu chelatori de fosfat (pe bază de clorhidrat de sevelamer sau calciu), se recomandă administrarea Carbonat de sevelamer Heaton gram la gram, însoțită de monitorizarea concentrațiilor pasmatice ale fosforului pentru asigurarea unor doze zilnice optime.

Stabilire treptată a dozei și doza de întreținere

Valorile plasmaticice ale fosforului trebuie monitorizate, iar doza de carbonat de sevelamer trebuie stabilită treptat, crescând cu 0,8 g de trei ori pe zi (2,4 g/zi), la interval de 2-4 săptămâni, până se obține o valoare plasmatică acceptabilă a fosforului, urmată de monitorizare regulată.

Pacienții aflați în tratament cu carbonat de sevelamer trebuie să respecte dietele alimentare care le-au fost prescrise.

În practica clinică, tratamentul va fi continuu, avându-se în vedere controlul necesar al valorilor plasmaticice ale fosforului, iar doza zilnică este estimată la o valoare medie de aproximativ 6 g pe zi.

Grupe speciale de pacienți

Persoane vârstnice

La persoanele vârstnice, nu este necesară ajustarea dozei.

Insuficiență hepatică

Nu s-au efectuat studii la pacienții cu insuficiență hepatică.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Carbonat de sevelamer Heaton la copii cu vârsta sub 6 ani sau la copii cu aria suprafeței corporale (ASC) sub 0,75 m² nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Au fost stabilite siguranța și eficacitatea Carbonat de sevelamer Heaton la copii cu vârsta peste 6 ani și ASC >0,75 m². Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.1.

La copii trebuie administrată suspensia orală, întrucât comprimatele nu sunt adecvate pentru acest grup de pacienți.

Mod de administrare

Administrare orală

Comprimatele trebuie înghițite întregi și nu trebuie zdrobite, mestecate sau rupte în bucăți înainte de administrare. Carbonat de sevelamer Heaton trebuie administrat împreună cu alimente și nu în condiții de repaus alimentar.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Hipofosfatemie
- Obstrucție intestinală.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Siguranța și eficacitatea carbonatului de sevelamer nu au fost stabilite la pacienții adulți cu boală renală cronică, care nu efectuează dializă, cu o valoare plasmatică a fosforului < 1,78 mmol/l. Prin urmare, în prezent, Carbonat de sevelamer Heaton nu este recomandat pentru utilizare la acești pacienți.

Siguranța și eficacitatea carbonatului de sevelamer nu au fost stabilite la pacienții cu următoarele tulburări:

- disfagie
- tulburări la deglutiție
- tulburări severe ale motilității gastro-intestinale, inclusiv gastropareză netratată sau severă, retenție a conținutului gastric și tranzit intestinal anormal sau neregulat
- boală inflamatorie intestinală activă
- intervenție chirurgicală majoră la nivelul tactului gastro-intestinal

Tratamentul cu Carbonat de sevelamer Heaton al acestor pacienți trebuie inițiat numai după evaluarea atentă a raportului beneficiu/risc. Dacă se inițiază tratamentul, pacienții cu aceste afecțiuni trebuie supravegheați.

Tratamentul cu Carbonat de sevelamer Heaton trebuie reevaluat la pacienții care dezvoltă constipație severă sau alte simptome gastro-intestinale severe.

Ocluzie intestinală și ileus/subileus

În cazuri foarte rare, s-a observat apariția ocluziei intestinale și a ileusului/subileusului la pacienții care urmau tratament cu clorhidrat de sevelamer (capsule/comprimate), care conține aceeași fracțiune activă ca și carbonatul de sevelamer. Constipația poate fi un simptom precedent. Pacienții care suferă de constipație trebuie să fie atent monitorizați în perioada tratamentului cu Carbonat de sevelamer Heaton. Tratamentul trebuie reevaluat la pacienții care dezvoltă constipație severă sau alte simptome gastro-intestinale severe.

Vitamine liposolubile și deficit de folat

Pacienții cu BRC pot dezvolta valori scăzute ale vitaminelor liposolubile A, D, E și K, în funcție de consumul alimentar și de severitatea bolii lor. Nu se poate exclude capacitatea carbonatului de sevelamer de a lega vitaminele liposolubile conținute în alimentele ingerate. La pacienții care nu iau suplimente cu vitamine dar urmează tratament cu sevelamer, valorile plasmatică ale vitaminelor A, D, E și K trebuie evaluate în mod regulat. Se recomandă să se prescrie suplimente cu vitamine, dacă este necesar. Se recomandă ca pacienților cu BRC nedializați să li se prescrie suplimente cu vitamina D (aproximativ 400 UI de vitamina D nativă zilnic), care poate fi conținută într-un preparat cu multivitamine, care se administrează în afară de doza lor de carbonat de sevelamer. La pacienții care efectuează dializă peritoneală, se recomandă monitorizarea suplimentară a valorilor vitaminelor liposolubile și acidului folic, deoarece valorile vitaminelor A, D, E și K nu au fost măsurate în cadrul unui studiu clinic pentru acești pacienți.

În prezent, nu există date suficiente pentru a exclude posibilitatea apariției unui deficit de folat în timpul tratamentului de lungă durată cu carbonat de sevelamer. La pacienții care nu iau suplimente de acid folic, dar urmează tratament cu sevelamer, valorile folatului trebuie determinate în mod regulat.

Hipocalcemie/hipercalcemie

Pacienții cu BRC pot dezvolta hipocalcemie sau hipercalcemie. Carbonatul de sevelamer nu conține calciu. Prin urmare, valorile calcemiei trebuie monitorizate la intervale regulate și trebuie administrat calciu elementar ca supliment, dacă este necesar.

Acidoză metabolică

Pacienții cu BRC sunt predispuși să dezvolte acidoză metabolică. Prin urmare, în cadrul bunei practici clinice, se recomandă monitorizarea valorilor plasmatică ale bicarbonatului.

Peritonită

Pacienții la care se efectuează dializă se supun anumite riscuri de infecție, specifice modalității de dializă. Peritonita este o complicație cunoscută în cazul pacienților la care se efectuează dializă

peritoneală, iar în cadrul unui studiu clinic cu clorhidrat de sevelamer, au fost raportate mai multe cazuri de peritonită în grupul cu sevelamer față de grupul martor. Pacienții la care se efectuează dializă peritoneală trebuie să fie atent monitorizați pentru a se asigura utilizarea corectă a unor tehnici aseptice adecvate, cu recunoașterea și tratarea promptă a oricărui semn și simptome asociate peritonitei.

Dificultăți legate de înghițire și sufocare

Au existat raportări mai puțin frecvente legate de existența unor dificultăți de înghițire a comprimatului de Carbonat de sevelamer Heaton. În multe dintre aceste cazuri au fost implicați pacienți cu comorbidități, inclusiv tulburări de deglutiție sau anomalii esofagiene. La pacienții care au afecțiuni comorbide, trebuie monitorizată cu atenție capacitatea adecvată de deglutiție. La pacienții cu tulburări de deglutiție în antecedente, trebuie luată în considerare utilizarea carbonatului de sevelamer pulbere pentru suspensie orală.

Hipotiroidism

Se recomandă monitorizarea mai atentă a pacienților cu hipotiroidism la care se administrează concomitent carbonat de sevelamer și levotiroxină (vezi pct. 4.5).

Hiperparatiroidism

Carbonatul de sevelamer nu este indicat pentru controlul hiperparatiroidismului. La pacienții cu hiperparatiroidism secundar, carbonatul de sevelamer trebuie administrat în cadrul unui tratament multiplu, care poate include suplimente de calciu, 1,25-dihidroxi Vitamina D₃ sau un analog al acesteia, pentru a diminua valorile hormonului paratiroidian netransformat (PTHn).

Tulburări inflamatorii gastro-intestinale

Au fost raportate cazuri de tulburări inflamatorii grave ale diferitelor segmente ale tractului gastro-intestinal (inclusiv complicații grave, cum sunt hemoragie, perforație, ulcerație, necroză, colită și apariția unei formațiuni tumorale colonice/cecale) asociate cu prezența cristalelor de sevelamer (vezi pct. 4.8.). Este posibil ca tulburările inflamatorii să se remită la întreruperea sevelamerului. Tratamentul cu carbonat de sevelamer trebuie reevaluat la pacienții care dezvoltă simptome gastro-intestinale severe.

Intoleranța la lactoză

Carbonat de sevelamer Heaton conține lactoză.

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit de lactază (Lapp) sau sindrom de malabsorbție la glucoză- galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Dializă

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile la pacienții care efectuează dializă.

Ciprofloxacina

În studiile de interacțiune efectuate la voluntari sănătoși, clorhidratul de sevelamer, care conține aceeași fracțiune activă ca și carbonatul de sevelamer, a redus cu aproximativ 50% biodisponibilitatea ciprofloxacinei administrate concomitent cu clorhidratul de sevelamer într-un studiu cu doză unică. Prin urmare, carbonatul de sevelamer nu trebuie administrat concomitent cu ciprofloxacina.

Ciclosporină, micofenolat de mofetil și tacrolimus la pacienții cu transplant

În cazul administrării concomitente cu clorhidrat de sevelamer, la pacienții cu transplant s-au raportat concentrații reduse de ciclosporină, micofenolat de mofetil și tacrolimus, fără consecințe clinice (de exemplu reject de grefă). Nu se poate exclude posibilitatea unei interacțiuni și trebuie avută în vedere monitorizarea atentă a concentrațiilor sanguine de ciclosporină, micofenolat de mofetil și tacrolimus, pe timpul administrării concomitente și ulterior încetării acesteia.

Levotiroxină

Cazuri foarte rare de hipotiroidism au fost raportate în cazul pacienților la care s-au administrat concomitent clorhidrat de sevelamer, care conține aceeași fracțiune activă ca și carbonatul de sevelamer, și levotiroxină. Prin urmare, se recomandă o monitorizare mai atentă a valorilor hormonului de stimulare tiroidiană (TSH) în cazul pacienților care urmează tratament cu carbonat de sevelamer și levotiroxină.

Medicamente antiaritmice și anticonvulsivante

Pacienții aflați sub tratament cu medicamente antiaritmice, pentru controlul aritmiilor, și cu medicamente anticonvulsivante, pentru controlul convulsiilor, au fost excluși din studiile clinice. Prin urmare, nu poate fi exclusă o posibilă scădere a absorbției. Medicamentul antiaritmice trebuie administrat cu cel puțin o oră înainte de sau la trei ore după Carbonat de sevelamer Heaton și poate fi luată în considerare monitorizarea sanguină.

Inhibitori ai pompei de protoni

În timpul experienței după punerea pe piață, la pacienții tratați concomitent cu inhibitori ai pompei de protoni și carbonat de sevelamer, au fost raportate cazuri foarte rare de creștere a valorilor fosfatului. Se impun măsuri de precauție atunci când se prescriu inhibitori ai pompei de protoni la pacienții tratați concomitent cu Carbonat de sevelamer Heaton. Trebuie monitorizată concentrația plasmatică a fosfatului, iar doza de Carbonat de sevelamer Heaton ajustată în consecință.

Biodisponibilitate

Carbonatul de sevelamer nu este absorbit și poate afecta biodisponibilitatea altor medicamente. În cazul administrării oricărui medicament a cărui reducere a biodisponibilității poate avea un efect clinic semnificativ asupra siguranței și eficacității acestuia, medicamentul trebuie administrat cu cel puțin o oră înainte de sau la trei ore după administrarea carbonatului de sevelamer sau medicul trebuie să ia în considerare monitorizarea concentrațiilor sanguine.

Digoxină, warfarină, enalapril sau metoprolol

În studiile de interacțiune efectuate la voluntari sănătoși, clorhidratul de sevelamer, care conține aceeași fracțiune activă ca și carbonatul de sevelamer, nu a avut niciun efect asupra biodisponibilității digoxinei, warfarinei, enalaprilului sau metoprololului.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea sevelamerului la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale au evidențiat unele efecte toxice asupra funcției de reproducere atunci când sevelamerul a fost administrat la șobolan în doze mari (vezi pct. 5.3). S-a arătat, de asemenea, că sevelamerul reduce absorbția mai multor vitamine, inclusiv a acidului folic (vezi pct. 4.4 și 5.3). Riscul potențial pentru om nu este cunoscut. Carbonatul de sevelamer trebuie administrat femeilor gravide doar dacă este absolut necesar și după efectuarea unei evaluări atente a raportului risc/beneficiu, atât pentru mamă, cât și pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă sevelamerul/metaboliții acestuia se excretă în laptele uman. Caracterul neabsorbabil al sevelamerului indică faptul că este puțin probabil ca sevelamerul să se excrete în laptele matern. Trebuie luată decizia fie de a continua/întrerupe alăptarea, fie de a continua/întrerupe tratamentul cu carbonat de sevelamer, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului cu carbonat de sevelamer pentru femeie.

Fertilitatea

Nu există date privind efectul sevelamerului asupra fertilității la om. Studiile la animale au arătat că sevelamerul nu afectează fertilitatea la șobolani masculi sau femele, în urma expunerii la doze echivalente cu de 2 ori doza maximă utilizată în studiul clinic la om, de 13 g/zi, bazată pe o

comparație a ASC relative.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Sevelamerul nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse ($\geq 5\%$ din pacienți) au fost toate din categoria tulburărilor gastro-intestinale. Majoritatea acestor reacții adverse au fost ușoare până la moderate ca intensitate.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Siguranța sevelamerului (sub formă fie de carbonat, fie de clorhidrat) a fost studiată în numeroase studii clinice în care au fost incluși în total 969 de pacienți la care se efectuează hemodializă, cu o durată a tratamentului de 4 până la 50 de săptămâni (724 de pacienți tratați cu clorhidrat de sevelamer, iar 245 cu carbonat de sevelamer), 97 de pacienți la care se efectuează dializă peritoneală cu o durată a tratamentului de 12 săptămâni (toți fiind tratați cu clorhidrat de sevelamer) și 128 de pacienți cu BRC care nu efectuează dializă, cu o durată a tratamentului de 8 până la 12 săptămâni (79 de pacienți tratați cu clorhidrat de sevelamer, iar 49 cu carbonat de sevelamer).

Reacțiile adverse apărute în cadrul studiilor clinice sau raportate spontan din experiența după punerea pe piață sunt enumerate în tabelul de mai jos, în funcție de frecvență. După frecvența raportării se clasifică în foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile).

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate*	
Tulburări gastro-intestinale	Greață, vărsături, durere în etajul abdominal superior, constipație	Diaree, dispepsie, flatulență, durere abdominală		Ocluzie intestinală, ileus/subileus, perforație intestinală ¹ , hemoragie gastro-intestinală* ¹ , ulcerație intestinală* ¹ , necroză gastro-intestinală* ¹ , colită* ¹ , formațiuni tumorale intestinale* ¹
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat				Prurit, erupție cutanată tranzitorie
Investigații diagnostice				Depozite de cristale la nivel intestinal* ¹

*din experiența după punerea pe piață

¹ Vezi atenționarea privind tulburările inflamatorii gastro-intestinale de la pct. 4.4.

Copii și adolescenți

În general, profilul de siguranță la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 6 și 18 ani) este similar cu profilul de siguranță la adulți.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.
Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Clorhidratul de sevelamer, care conține aceeași fracțiune activă ca și carbonatul de sevelamer, a fost administrat la voluntari sănătoși în doze de până la 14 grame pe zi, timp de opt zile, fără apariția de reacții adverse. În cazul pacienților cu BRC, doza zilnică maximă studiată a fost în medie de 14,4 grame carbonat de sevelamer într-o singură doză zilnică.

Simptomele observate în caz de supradozaj sunt similare reacțiilor adverse enumerate la pct. 4.8, inclusiv, în principal, constipație și alte tulburări gastro-intestinale cunoscute.

Trebuie instituit tratamentul simptomatic adecvat.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alte produse terapeutice, medicamente pentru tratamentul hiperpotasemiei și hiperfosfatemiei, codul ATC: V03A E02.

Mecanism de acțiune

Carbonat de sevelamer Heaton conține sevelamer, un polimer cu legături încrucișate, chelator de fosfat neabsorbit, care nu conține metal și calciu. Sevelamer conține multiple amine separate printr-un carbon de polimerul de bază, care devin protonate în stomac. Aceste amine protonate leagă ioni negativi, cum este fosfatul alimentar, la nivelul intestinului.

Efect farmacodinamic

Legând fosfatul în tractul gastro-intestinal și reducând absorbția, sevelamerul scade concentrația plasmatică a fosforului. Monitorizarea regulată a valorilor plasmatică ale fosforului este întotdeauna necesară în timpul administrării chelatorilor de fosfat.

Eficacitate și siguranță clinică

În două studii clinice randomizate, încrucișate, s-a evidențiat echivalența terapeutică a carbonatului de sevelamer, atât sub formă de comprimate, cât și de pulbere, administrat de trei ori pe zi, cu

clorhidratul de sevelamer și, prin urmare, eficacitatea sa în controlarea valorilor plasmaticice ale fosforului la pacienți cu BRC care efectuează hemodializă.

Primul studiu a demonstrat că carbonatul de sevelamer, administrat sub formă de comprimate de trei ori pe zi, a fost echivalent cu clorhidratul de sevelamer administrat sub formă de comprimate de trei ori pe zi, la 79 de pacienți hemodializați, tratați pe parcursul a două perioade de câte 8 săptămâni cu tratament randomizat (mediile ponderate temporale ale valorilor plasmaticice ale fosforului au fost de $1,5 \pm 0,3$ mmol/l atât pentru carbonatul de sevelamer, cât și pentru clorhidratul de sevelamer). Al doilea studiu a demonstrat că carbonatul de sevelamer administrat sub formă de pulbere de trei ori pe zi a avut o acțiune echivalentă cu a clorhidratului de sevelamer administrat sub formă de comprimate de trei ori pe zi la 31 de pacienți cu hiperfosfatemie (definită ca concentrația plasmatică a fosforului $\geq 1,78$ mmol/l), care efectuează hemodializă, pe parcursul a două perioade de tratament cu durata de 4 săptămâni (mediile ponderate temporale ale valorilor plasmaticice ale fosforului au fost de $1,6 \pm 0,5$ mmol/l pentru carbonatul de sevelamer pulbere și $1,7 \pm 0,4$ mmol/l pentru clorhidratul de sevelamer comprimate).

În studiile clinice efectuate la pacienți hemodializați, sevelamerul în monoterapie nu a avut un efect important și clinic semnificativ asupra PTHn. Cu toate acestea, într-un studiu de 12 săptămâni efectuat la pacienți cu dializă peritoneală, s-au observat reduceri similare ale PTHn în comparație cu pacienții cărora li s-a administrat acetat de calciu. La pacienții cu hiperparatiroidism secundar, carbonatul de sevelamer trebuie folosit în contextul unui tratament multiplu, care poate include suplimente de calciu, 1,25-dihidroxi vitamina D₃ sau un analog al acesteia, pentru a diminua valorile PTHn.

În studii la animale *in vivo* și în studii *in vitro* s-a demonstrat că sevelamerul leagă acizii biliari. Legarea acizilor biliari prin rășini schimbătoare de ioni este o metodă bine cunoscută de scădere a colesterolului din sânge. În studiile clinice cu sevelamer, valoarea medie a colesterolului total și a LDL-colesterolului au scăzut cu 15-39%. Scăderea colesterolului a fost observată după 2 săptămâni de tratament și se menține pe parcursul tratamentului de lungă durată. Valorile trigliceridelor, HDL-colesterolului și albuminei nu s-au modificat în urma tratamentului cu sevelamer.

Datorită faptului că leagă acizii biliari, sevelamerul poate interfera cu absorbția vitaminelor liposolubile, cum sunt vitamina A, D, E și K.

Sevelamerul nu conține calciu și scade incidența episoadelor de hipercalemie, în comparație cu pacienții care folosesc doar chelatori de fosfat pe bază de calciu. S-a demonstrat faptul că efectele sevelamerului asupra fosforului și calciului s-au menținut pe toată durata unui studiu cu urmărire de un an. Aceste informații au fost obținute din studii în care s-a utilizat clorhidratul de sevelamer.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea carbonatului de sevelamer la copii și adolescenți cu BRC și hiperfosfatemie au fost evaluate în cadrul unui studiu multicentric, desfășurat pe parcursul unei perioade de tratament cu doză fixă, randomizat, controlat cu placebo, administrat timp de 2 săptămâni (PDF), urmată de o perioadă de tratament cu doză stabilită treptat, deschis, controlat cu placebo, administrat timp de 6 luni (PDA) în cadrul unui singur braț de tratament. În studiu au fost randomizați în total 101 pacienți (cu vârsta cuprinsă între 6 și 18 ani, având aria suprafeței corporale cuprinsă între $0,8 \text{ m}^2$ și $2,4 \text{ m}^2$). În cursul perioadei de 2 săptămâni, în care s-a administrat tratament cu doză fixă, un număr de 49 pacienți au utilizat carbonat de sevelamer și 51 pacienți au utilizat placebo. Ulterior, toți pacienții au utilizat carbonat de sevelamer pe parcursul perioadei de tratament cu doză stabilită treptat, administrat timp de 26 săptămâni. În cadrul studiului, au fost îndeplinite criteriul final primar de evaluare, mai exact carbonatul de sevelamer a determinat scăderea valorilor plasmaticice ale fosforului cu o diferență medie, calculată cu ajutorul metodei celor mai mici pătrate, de $-0,90$ mg/dl comparativ cu placebo, precum și criteriile finale secundare de evaluare. La copiii și adolescenții cu hiperfosfatemie

secundară bolii renale cronice, carbonatul de sevelamer a determinat scăderea semnificativă a nivelurilor plasmatiche ale fosforului comparativ cu placebo, pe parcursul unei perioade de tratament cu doză fixă, administrat timp de 2 săptămâni. Răspunsul la tratament s-a menținut la copiii și adolescenții care au utilizat carbonat de sevelamer pe parcursul perioadei de tratament deschis cu doză stabilită treptat, administrat timp de 6 luni. La încheierea tratamentului, 27% dintre copii și adolescenți au prezentat valori plasmatiche ale fosforului adecvate pentru vârsta lor. Aceste valori plasmatiche ale fosforului au fost prezente la 23% și 15% din pacienții subgrupului cu hemodializă și, respectiv, dializă peritoneală. Pe parcursul perioadei de tratament cu doză fixă administrat timp de 2 săptămâni, răspunsul la tratament nu a fost influențat de ASC, totuși, pe de altă parte, nu a fost observat niciun răspuns la tratament în cazul copiilor și adolescenților cu niveluri plasmatiche ale fosforului limitate la valori <7,0 mg/dl. Majoritatea evenimentelor adverse raportate ca fiind asociate sau posibil asociate cu administrarea carbonatului de sevelamer au fost de natură gastrointestinală. Nu au fost identificate riscuri sau semnale noi de siguranță la administrarea carbonatului de sevelamer pe parcursul studiului.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nu s-au efectuat studii farmacocinetice cu carbonatul de sevelamer. Clorhidratul de sevelamer, care conține aceeași fracțiune activă ca și carbonatul de sevelamer, nu este absorbit din tractul gastro-intestinal, după cum s-a confirmat în cadrul unui studiu de absorbție efectuat la voluntari sănătoși.

Într-un studiu clinic cu durata de un an, nu s-a observat nicio dovadă a acumulării sevelamerului. Cu toate acestea, nu poate fi exclusă în totalitate o potențială absorbție și acumulare a sevelamerului în timpul tratamentului cronic de lungă durată (> un an).

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice obținute pentru sevelamer nu evidențiază niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate sau genotoxicitatea.

Studii de carcinogenitate cu clorhidrat de sevelamer administrat pe cale orală au fost efectuate la șoarece (în doze de până la 9 g/kg și zi) și șobolan (0,3, 1, sau 3 g/kg și zi). S-a constatat o incidență crescută a papilomului cu celule tranzitionale al vezicii urinare la șobolanii masculi din grupul cu doză mare (doza echivalentă la om de două ori doza maximă de 14,4 g, utilizată în studiul clinic). Nu s-a observat o incidență crescută a tumorilor la șoarece (doza echivalentă la om de 3 ori doza maximă utilizată în studiul clinic).

Într-un test citogenetic *in vitro* cu activare metabolică pe celule de mamifere clorhidratul de sevelamer a determinat o creștere statistic semnificativă a numărului de aberații cromozomiale structurale. Clorhidratul de sevelamer nu a dovedit potențial mutagen în testul Ames de mutații bacteriene.

La șobolan și câine, sevelamerul a redus absorbția vitaminelor liposolubile D, E și K (factori de coagulare) și a acidului folic.

S-au constatat deficiențe în osificarea scheletului, cu mai multe localizări, la fetele de șobolan la care s-au administrat doze intermediare și mari de sevelamer (doza echivalentă la om sub doza maximă de 14,4 g utilizată în studiul clinic). Efectele pot fi secundare depleției vitaminei D.

La femelele gestante de iepure, la care s-au administrat doze orale de clorhidrat de sevelamer prin tehnica gavajului, în timpul organogenezei, s-a produs o creștere a resorbțiilor incipiente în grupul cu doză mare (doza echivalentă la om de două ori doza maximă utilizată în studiul clinic).

Clorhidratul de sevelamer nu a afectat fertilitatea la masculii sau femelele de șobolan într-un studiu cu

administrare în dietă în care femelele au fost tratate începând cu 14 zile înainte de împerechere și pe tot parcursul gestației, iar masculii au fost tratați timp de 28 de zile înainte de împerechere. Cea mai mare doză administrată în acest studiu a fost de 4,5 g/kg și zi (doza echivalentă cu de 2 ori doza maximă utilizată în studiul clinic de 13 g/zi la om, bazată pe o comparație a ASC relative).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului:

Lactoză monohidrat
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de zinc

Filmul comprimatului:

Hipromeloză (E464)
Monogliceride diacetilate

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din PEÎD cu capac din polipropilenă care conțin 180, 200 sau 210 de comprimate pe flacon (cu și fără cutie)

Ambalaj multiplu conținând două flacoane cu 180, 200 sau 210 comprimate pe flacon (două flacoane într-o cutie)

Ambalaj multiplu conținând trei flacoane cu 180, 200 sau 210 comprimate pe flacon (trei flacoane într-o cutie)

Flacoanele de PEÎD conțin un desicant.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

HEATON k.s.
Na Pankráci 332/14

Praha 4
140 00
Cehia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12437/2019/01-12

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: August 2014

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Septembrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2020