

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Clorhidrat de sevelamer Waymade 800 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat conține clorhidrat de sevelamer 800 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: Acest medicament conține 96 mg sorbitol în fiecare comprimat.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimat filmat oval, de culoare albă până la aproape albă, având dimensiunea de aproximativ 19,10 x 9,80 mm, gravat cu 800 pe o față și cu SH pe cealaltă față.

4. DATE CLINICE**4.1 Indicații terapeutice**

Clorhidrat de sevelamer este indicat pentru controlul hiperfosfatemiei la pacienți adulți care efectuează hemodializă sau dializă peritoneală. Clorhidrat de sevelamer trebuie administrat în cadrul unei abordări terapeutice multiple, 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 administrareDozeDoza inițială

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

Valoarea plasmatică a fosfatului la pacienții cărora nu li se administrează chelatori de fosfat	Doza inițială Clorhidrat de sevelamer 800 mg comprimate
1,76 – 2,42 mmol/l (5,5-7,5 mg/dl)	1 comprimat, de 3 ori pe zi
> 2,42 mmol/l (> 7,5 mg/dl)	2 comprimate, de 3 ori pe zi

Pentru pacienții care au urmat anterior tratament cu chelatori de fosfat, Clorhidrat de sevelamer Waymade trebuie administrat în raport gram la gram, cu monitorizarea valorilor plasmatică ale fosforului, pentru asigurarea unor doze zilnice optime.

Stabilire treptată a dozei și doza de întreținere

Valorile plasmatică ale fosfatului trebuie monitorizate atent, iar doza de clorhidrat de sevelamer trebuie stabilită treptat, crescând cu 0,8 g de trei ori pe zi (2,4 g/zi), pentru a scădea valoarea plasmatică a fosfatului la 1,76 mmol/l (5,5 mg/dl) sau mai puțin. Valoarea plasmatică a fosfatului trebuie determinată la intervale de două până la trei săptămâni, până când se ajunge la o valoare

plasmatică stabilă a fosfatului și, ulterior, monitorizarea trebuie efectuată la intervale regulate.

Doza poate varia între 1 și 5 comprimate de 800 mg administrate la o masă. Doza medie zilnică utilizată în faza cronică a unui studiu clinic cu durata de un an a fost de 7 grame de sevelamer.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea acestui medicament nu au fost stabilite la pacienți cu vârsta sub 18 ani.

Insuficiență renală

Siguranța și eficacitatea acestui medicament nu au fost stabilite la pacienții aflați în stadiul predializă.

Mod de administrare

Administrare orală.

Pacienții trebuie să ia Clorhidrat de sevelamer Waymade în timpul mesei și să respecte dieta prescrisă. Comprimatele trebuie înghițite întregi. Nu trebuie zdrobite, mestecate sau rupte în bucăți înainte de administrare.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la sevelamer sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Hipofosfatemie
- Ocluzie intestinală.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Eficacitatea și siguranța clorhidratului de sevelamer nu au fost studiate la pacienții cu:

- tulburări de deglutiție
- boli inflamatorii active ale intestinului
- tulburări de motilitate gastro-intestinală, inclusiv gastropareză netratată sau severă, diverticuloză, retenție a conținutului gastric și tranzit intestinal anormal sau neregulat
- pacienți care au suferit o intervenție chirurgicală gastro-intestinală majoră.

Prin urmare, se impun precauții când Clorhidrat de sevelamer Waymade este utilizat la pacienții cu aceste tulburări.

Ocluzie intestinală și ileus/subileus

În cazuri foarte rare, la pacienții care urmau tratament cu clorhidrat de sevelamer, s-a observat apariția ocluziei intestinale și a ileusului/subileusului. Constipația poate fi un simptom precedent. Pacienții care prezintă constipație trebuie să fie atent monitorizați în perioada tratamentului cu clorhidrat de sevelamer. Tratamentul cu Clorhidrat de sevelamer Waymade trebuie reevaluat la pacienții care dezvoltă constipație severă sau alte simptome gastro-intestinale severe.

Vitamine liposolubile

În funcție de consumul alimentar și de tipul stadiului terminal al insuficienței renale, pacienții care efectuează dializă pot dezvolta valori mici ale vitaminelor liposolubile A, D, E și K. Nu se poate exclude faptul că Clorhidrat de sevelamer Waymade poate lega vitaminele liposolubile conținute în alimentele ingerate. Prin urmare, la pacienții care nu iau suplimente cu aceste vitamine, trebuie avută în vedere monitorizarea valorilor vitaminelor A, D și E și evaluarea statusului vitaminei K prin măsurarea timpului de tromboplastină; se recomandă prescrierea de suplimente cu vitamine, dacă este necesar. La pacienții care efectuează dializă peritoneală se recomandă monitorizarea suplimentară a valorilor vitaminelor și acidului folic, deoarece valorile vitaminelor A, D, E și K nu au fost măsurate în cadrul unui studiu clinic pentru acești pacienți.

Deficit de folat

În prezent, nu există date suficiente pentru a exclude posibilitatea apariției unui deficit de folat în timpul tratamentului de lungă durată cu Clorhidrat de sevelamer Waymade.

Hipocalcemie/hipercalcemie

Pacienții cu insuficiență renală pot dezvolta hipocalcemie sau hipercalcemie. Clorhidrat de sevelamer Waymade nu conține calciu. Valorile calcemiei trebuie monitorizate, așa cum se procedează în cazul urmăririi uzuale a pacienților care efectuează dializă. În caz de hipocalcemie, trebuie administrat calciu elementar ca supliment.

Acidoză metabolică

Pacienții cu insuficiență renală cronică sunt predispuși să dezvolte acidoză metabolică. Într-o serie de studii în care s-au observat valori mai mici ale bicarbonatului la pacienții tratați cu sevelamer, comparativ cu pacienții tratați cu chelatori de fosfat pe bază de calciu, s-a raportat agravarea acidozei la schimbarea tratamentului de la alți chelatori de fosfat la sevelamer. Prin urmare, se recomandă monitorizarea mai atentă a valorilor plasmaticice ale bicarbonatului.

Peritonită

Pacienții care efectuează dializă sunt predispuși anumitor riscuri de infecție, specifice modalității de dializă. Peritonita este o complicație cunoscută în cazul pacienților la care se efectuează dializă peritoneală (DP), iar în cadrul unui studiu clinic cu clorhidrat de sevelamer, au fost raportate mai multe cazuri de peritonită. Prin urmare, pacienții la care se efectuează DP trebuie să fie atent monitorizați, pentru a se asigura utilizarea corectă a tehnicilor aseptice adecvate, cu recunoașterea și tratarea promptă a oricăror semne 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 care conține clorhidrat de sevelamer. În multe dintre aceste cazuri au fost implicați pacienți cu comorbidități, inclusiv tulburări de deglutiție sau anomalii esofagiene. Se impun precauții când Clorhidrat de sevelamer Waymade este utilizat la pacienți cu tulburări de deglutiție.

Hipotiroidism

Se recomandă monitorizarea mai atentă a pacienților cu hipotiroidism tratați concomitent cu clorhidrat de sevelamer și levotiroxină (vezi pct. 4.5).

Tratament cronic de lungă durată

Deoarece nu sunt încă disponibile date privind utilizarea cronică a sevelamerului pe o perioadă mai mare de un an, absorbția și acumularea potențială de sevelamer pe durata tratamentului cronic îndelungat nu pot fi excluse în totalitate (vezi pct. 5.2).

Hiperparatiroidism

Nu este indicată utilizarea Clorhidrat de sevelamer în monoterapie pentru controlul hiperparatiroidismului. La pacienții cu hiperparatiroidism secundar, Clorhidrat de sevelamer Waymade trebuie administrat în cadrul unei abordări terapeutice multiple, care poate include suplimente de calciu, 1,25 - dihidroxi vitamina D3 sau un analog al acesteia, pentru a diminua valorile hormonului paratiroidian netransformat (PTHn).

Valori plasmaticice ale clorului

Valoarea plasmatică a clorului poate crește pe durata tratamentului cu Clorhidrat de sevelamer, deoarece clorul poate fi schimbat cu fosfor la nivelul lumenului intestinal. Deși în studiile clinice nu s-a observat nicio creștere semnificativă din punct de vedere clinic a valorii serice a clorului, aceasta trebuie monitorizată așa cum se procedează în urmărirea de rutină a pacienților care efectuează dializă. Un gram de Clorhidrat de sevelamer Waymade conține aproximativ 180 mg (5,1 mEq) clor.

Tulburări inflamatorii gastro-intestinale

În literatura de specialitate, au fost raportate cazuri de tulburări inflamatorii grave ale diferitelor segmente ale tractului gastro-intestinal (inclusiv complicații grave, cum sunt hemoragie, perforație, ulceratie, 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 clorhidrat de sevelamer trebuie reevaluat la pacienții care dezvoltă simptome gastro-intestinale severe.

Atenționări privind excipienții

Clorhidrat de sevelamer Waymade conține sorbitol. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la fructoză 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 a scăzut biodisponibilitatea ciprofloxacinei cu aproximativ 50%, în cazul în care ciprofloxacina a fost administrată concomitent cu clorhidrat de sevelamer într-un studiu cu doză unică. Prin urmare, Clorhidrat de sevelamer Waymade nu trebuie administrat concomitent cu ciprofloxacina.

Medicamente antiaritmice și anticonvulsivante

Pacienții aflați sub tratament cu medicamente antiaritmice pentru controlul aritmiilor sau cu medicamente anticonvulsivante pentru controlul convulsiilor au fost excluși din studiile clinice. Se impun precauții când se prescrie clorhidrat de sevelamer la pacienții care utilizează și aceste medicamente.

Levotiroxină

În cadrul experienței după punerea pe piață, au fost raportate cazuri foarte rare de valori crescute ale hormonului de stimulare tiroidiană (TSH) la pacienții cărora li s-au administrat concomitent clorhidrat de sevelamer și levotiroxină. Prin urmare, se recomandă o monitorizare mai atentă a valorilor TSH la pacienții tratați cu ambele medicamente.

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 plasmatice reduse de ciclosporină, micofenolat de mofetil și tacrolimus, fără consecințe clinice (de exemplu, rejet de greafă). Nu se poate exclude posibilitatea unei interacțiuni și trebuie avută în vedere monitorizarea atentă a concentrațiilor sanguine de micofenolat de mofetil, ciclosporină și tacrolimus pe timpul administrării concomitente și ulterior încetării acestora.

Digoxină, warfarină, enalapril sau metoprolol

În studiile de interacțiune efectuate la voluntari sănătoși, clorhidratul de sevelamer nu a avut niciun efect asupra biodisponibilității digoxinei, warfarinei, enalaprilului sau metoprololului.

Inhibitori ai pompei de protoni

În timpul experienței după punerea pe piață, la pacienții tratați concomitent cu inhibitori ai pompei de protoni și clorhidrat de sevelamer, au fost raportate cazuri foarte rare de creștere a valorilor fosfatului.

Biodisponibilitate

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu a fost stabilită încă siguranța utilizării clorhidratului de sevelamer la femeile gravide. Studiile la animale nu au evidențiat că sevelamerul produce toxicitate embrio-fetală. Clorhidrat de sevelamer Waymade 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 (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Nu a fost stabilită încă siguranța utilizării clorhidratului de sevelamer la femeile care alăptează. Clorhidrat de sevelamer Waymade trebuie administrat femeilor care alăptează doar dacă este absolut necesar și după evaluarea atentă a raportului beneficiu/risc, atât pentru mamă, cât și pentru sugar (vezi pct. 5.3).

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 ariei suprafeței corporale 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.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Au fost efectuate studii cu protocol cu grupuri paralele, care au inclus 244 de pacienți care efectuau hemodializă, cu durate ale tratamentului de până la 54 de săptămâni și 97 de pacienți care efectuau dializă peritoneală, cu o durată a tratamentului de 12 săptămâni.

Reacțiile adverse din aceste studii (299 de pacienți), din studiile clinice necontrolate (384 de pacienți) și cele 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 din datele disponibile).

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Foarte rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar				Hipersensibilitate*	
Tulburări metabolice și de nutriție			Acidoză, creștere a concentrațiilor plasmaticice ale clorului		

Tulburări gastro-intestinale	Greutăți, vărsături	Diaree, dispepsie, flatulență, durere în etajul abdominal superior, constipație			Durere abdominală, ocluzie intestinală, ileus/subileus, diverticulită, perforație intestinală ¹ , hemoragie gastrointestinală* ¹ , ulcerație intestinală* ¹ , necroză gastrointestinală* 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.

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 a fost administrat la voluntari sănătoși în doze de până la 14 grame pe zi, echivalent cu șaptesprezece comprimate a 800 mg, timp de opt zile, fără apariția de reacții adverse.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente pentru tratamentul hiperfosfatemiei, codul ATC: V03AE02

Clorhidrat de sevelamer conține sevelamer, un polimer poli (clorhidrat de alilamină), chelator de fosfat neabsorbit, care nu conține metal și calciu. Conține multiple amine separate printr-un carbon de polimerul de bază. Aceste amine devin parțial protonate în intestin și interacționează cu moleculele de fosfat prin legături ionice și punți de hidrogen. Legând fosfatul în tractul gastro-intestinal, sevelamerul scade fosfatemia.

În studiile clinice, sevelamerul s-a dovedit a fi eficace în reducerea fosfatemiei la pacienții care efectuează hemodializă sau dializă peritoneală.

Sevelamerul scade incidența episoadelor de hipercalcemie, comparativ cu pacienții tratați doar cu chelatori de fosfat pe bază de calciu, probabil pe baza faptului că medicamentul nu conține calciu. S-a demonstrat faptul că efectele asupra fosfatului și calciului s-au menținut pe toată durata unui studiu cu o perioadă de urmărire de un an.

În studii efectuate *in vivo* și *in vitro* la animale, 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 studii clinice, valoarea medie a colesterolului total și a LDL-colesterolului au scăzut cu 15-31%. Acest efect apare după 2 săptămâni și se menține pe parcursul tratamentului de lungă durată. Valorile trigliceridelor, HDL-colesterolului și albuminei nu s-au modificat.

În studii clinice efectuate la pacienți hemodializați, sevelamerul în monoterapie nu a avut un efect important și semnificativ din punct de vedere clinic asupra valorii plasmatică a hormonului paratiroidian netransformat (PTHn). Cu toate acestea, în studiul cu durata de 12 săptămâni, care a inclus pacienți care efectuau dializă peritoneală, s-au observat scăderi similare ale valorilor PTHn, comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat acetat de calciu. La pacienții cu hiperparatiroidism secundar, clorhidratul de sevelamer trebuie utilizat în contextul unei abordări terapeutice multiple, care poate include suplimente de calciu, 1,25-dihidroxi vitamina D3 sau un analog al acesteia, pentru a scădea valorile PTHn.

Într-un studiu clinic cu durata de un an, clorhidratul de sevelamer nu a indus reacții adverse asupra turnover-ului sau mineralizării osoase, comparativ cu carbonatul de calciu.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Clorhidrat de sevelamer nu este absorbit din tractul gastro-intestinal, conform unui studiu de farmacocinetică cu doză unică, efectuat la voluntari sănătoși. Nu s-au efectuat studii de farmacocinetică la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.4).

5.3 Date preclinice de siguranță

În studii preclinice efectuate la șobolan și câine, clorhidratul de sevelamer administrat în doză de 10 ori mai mare decât doza maximă recomandată la om a redus absorbția vitaminelor liposolubile D, E și K, precum și a acidului folic.

Într-un studiu efectuat la șobolan, în cazul administrării de sevelamer în doze de 15-30 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, s-a observat creșterea valorii plasmatică a cuprului. Acest fapt nu a fost confirmat într-un studiu efectuat la câine sau în studiile clinice. În prezent, nu sunt disponibile date specifice privind carcinogenitatea. Totuși, studii efectuate *in vitro* și *in vivo* au indicat faptul că clorhidratul de sevelamer nu are potențial genotoxic. De asemenea, medicamentul nu este absorbit din tractul gastro-intestinal.

În studii privind toxicitatea asupra funcției de reproducere, nu a fost evidențiat faptul că sevelamerul provoacă embrioletalitate, fetotoxicitate sau teratogenitate la dozele testate (până la 1 g/kg și zi la iepure și până la 4,5 g/kg și zi la șobolan). La fetele femelelor de șobolan cărora li s-a administrat o doză de 8-20 ori mai mare decât doza maximă recomandată la om de 200 mg/kg, s-au

observat deficiențe în osificarea scheletului, cu diferite localizări. Efectele pot fi secundare depleției vitaminei D și/sau vitaminei K la aceste doze mari.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleul comprimatului:

Sorbitol (E 420)
Hipromeloză (E 464)
Crospovidonă tip B
Dioxid de siliciu coloidal anhidru
Stearat de magneziu

Filmul comprimatului:

Opadry alb 20F580006 conține:
Hipromeloză (E 464)
Hidroxiopropil celuloză (E463)
Macrogol 6000 (E1521)
Dioxid de titan (E171)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.
A se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din PEÎD, care contin silicagel desicant, prevăzute cu sistem de închidere din polipropilenă, securizat pentru copii, cu capsă și sigiliu prin inducție.

Mărimi de ambalaj:

1 flacon a 30 comprimate filmate
1 flacon a 100 comprimate filmate
1 flacon a 180 comprimate filmate
Ambalaj multiplu care conține 180 comprimate filmate (6 flacoane a câte 30 comprimate)
Ambalaj multiplu care conține 360 comprimate filmate (2 flacoane a câte 180 comprimate)
Ambalaj multiplu care conține 540 comprimate filmate (3 flacoane a câte 180 comprimate)

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte manipulări

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Waymade B.V.
Strawinskylaan 3127, Amsterdam
1077 ZX, Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

12625/2019/01-06

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare – Octombrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2020