FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Restafos 800 mg comprimidos recubiertos con película.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 800 mg de carbonato de sevelámero.

Excipiente (s) con efecto conocido:
Cada comprimido recubierto con película contiene 286,25 mg de lactosa monohidrato.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Los comprimidos recubiertos con película son de color blanco a blanquecino, ovalados (20 x 7 mm) y sin ranura de partición. Los comprimidos llevan grabado "SVL" en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Restafosestá indicado para el control de la hiperfosfatemia en pacientes adultos que reciben hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Restafos también está indicado para el control de la hiperfosfatemia en pacientes adultos con enfermedad renal crónica que no están en diálisis con un nivel de fósforo sérico > 1,78 mmol/l.

Restafos debe utilizarse en el contexto de un enfoque terapéutico múltiple, que podría incluir suplementos de calcio, 1,25 di-hidroxi vitamina D3 o uno de sus análogos para controlar el desarrollo de alteraciones del metabolismo mineral y óseo asociadas a la enfermedad renal crónica.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Dosis inicial
La dosis inicial recomendada de carbonato de sevelámero es de 2,4 g ó 4,8 g al día basada en las necesidades clínicas y el nivel de fósforo sérico. Restafos se debe tomar tres veces al día con las comidas.

Niveles de fósforo sérico en los pacientes	Dosis diaria total de carbonato de sevelámero a tomar en 3 comidas al día
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*

*Además de un ajuste de la dosis posterior, ver seccion "Ajuste de dosis y mantenimiento"

Para pacientes en tratamiento previo con quelantes de fósforo (que contienen hidrocloruro de sevelámero o calcio), Restafos se debe administrar en base a los gramos monitorizando los niveles de fósforo sérico para asegurarse de que las dosis diarias sean óptimas.

Ajuste de la dosis y mantenimiento

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se deben monitorizar las concentraciones séricas de fósforo y ajustar la dosis de carbonato de sevelámero incrementando 0,8 g tres veces al día (2,4 g/día) cada 2-4 semanas hasta que se alcance una concentración de fósforo sérico aceptable, efectuando una monitorización regular posteriormente.

Los pacientes que toman Carbonato de sevelámero deben seguir las dietas que se les han prescrito.

En la práctica clínica, el tratamiento será continuo basándose en la necesidad de controlar los niveles de fósforo sérico y se espera que la dosis diaria sea de aproximadamente 6 g al día.

Poblaciones especiales
Población de edad avanzada
No se requiere ajuste de dosis en la población de edad avanzada

Insuficiencia hepática
No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática

Población pediátrica
No se ha establecido la eficacia y seguridad de carbonato de sevelámero en niños menores de 6 años o en niños con un área de superficie corporal (BSA, por sus siglas en inglés) por debajo de 0,75 m^2. No hay datos disponibles.

Se ha establecido la seguridad y eficacia de carbonato de sevelámero en niños mayores de 6 años y un BSA>0,75 m^2. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.1.

Para pacientes pediátricos se debería administrar la suspensión oral, ya que la administración en comprimidos no es apropiada para esta población.

Forma de administración

Vía oral
Los comprimidos se deben tragar intactos, no se deben triturar, masticar ni fragmentar antes de su administración. Restafos se debe tomar con alimentos y no con el estómago vacío.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hipofosfatemia.
- Obstrucción intestinal.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se ha establecido la seguridad y eficacia de carbonato de sevelámero en pacientes adultos con nefropatía crónica que no están en diálisis con un nivel de fósforo sérico < 1,78 mmol/l. Por lo tanto, Restafos no está recomendado actualmente para el uso en estos pacientes.

No se ha establecido la eficacia y seguridad de carbonato de sevelámero en pacientes con los siguientes trastornos:
- Disfagia.
- Trastornos de la deglución.
- Trastornos de motilidad gastrointestinal grave incluyendo gastroparesis no tratada o grave, retención del contenido gástrico y movimientos intestinales anormales o irregulares.
- Enfermedad intestinal inflamatoria activa.
- Intervención de cirugía mayor de tubo digestivo.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

El tratamiento de estos pacientes con Restafos solo se debe iniciar después de una evaluación cuidadosa del beneficio/riesgo. Si se inicia el tratamiento, los pacientes que sufren estos síntomas gastrointestinales graves, se debe reconsiderar el tratamiento con Restafos.

Obstrucción intestinal e íleo/subíleo
En muy raras ocasiones se ha observado obstrucción intestinal e íleo/subíleo en pacientes durante el tratamiento con hidrocloruro de sevelámero (cápsulas/comprimidos), que contiene la misma parte activa que el carbonato de sevelámero. El estreñimiento puede ser un síntoma precedente. Se debe controlar con cuidado a los pacientes que tengan estreñimiento mientras reciban tratamiento con Restafos. Se debe volver a evaluar el tratamiento en pacientes que desarrollen estreñimiento grave u otros síntomas gastrointestinales graves.

Vitaminas liposolubles y déficit de folato
Los pacientes con ERC podrían desarrollar niveles bajos de las vitaminas liposolubles A, D, E y K, dependiendo de la ingesta dietética y de la gravedad de su enfermedad. No se puede descartar que el carbonato de sevelámero pueda unirse a las vitaminas liposolubles que contienen los alimentos ingeridos. En pacientes que no toman suplementos vitamínicos pero reciben sevelámero se debe evaluar regularmente el estado de la vitamina sérica A, D, E y K. Se recomienda administrar suplementos vitamínicos si es necesario. Se recomienda que los pacientes con enfermedad renal crónica que no estén recibiendo diálisis reciban suplementos de vitamina D (aproximadamente 400 UI de vitamina D nativa al día), lo que puede formar parte de un preparado multivitamínico que se tome aparte de la dosis de carbonato de sevelámero. En los pacientes que se someten a diálisis peritoneal, se recomienda llevar a cabo una monitorización adicional de las vitaminas liposolubles y el ácido fólico, puesto que los niveles de vitaminas A, D, E y K no se midieron en un ensayo clínico en estos pacientes.

En la actualidad, los datos son insuficientes para excluir la posibilidad de deficiencia de folato durante el tratamiento a largo plazo con carbonato de sevelámero. En los pacientes que no toman suplementos de ácido fólico pero que están tomando sevelámero, se debe controlar de manera regular el nivel de folato.

Hipocalcemia/hipercalcemia
Los pacientes con ERC pueden desarrollar hipocalcemia o hipercalcemia. Carbonato de sevelámero no contiene calcio. Por lo tanto, deben vigilarse las concentraciones de calcio sérico en intervalos regulares y debe administrarse el calcio elemental en forma de suplementos si es necesario.

Acidosis metabólica
Los pacientes con ERC están predispuestos a sufrir acidosis metabólica. Como parte de la buena práctica clínica se recomienda la monitorización de los niveles de bicarbonato sérico.

Peritonitis
Los pacientes que reciben diálisis están sujetos a ciertos riesgos de infección específicos de la modalidad de diálisis. La peritonitis es una complicación conocida en los pacientes que reciben diálisis peritoneal y en un ensayo clínico con hidrocloruro de sevelámero se notificó un mayor número de casos de peritonitis en el grupo de sevelámero que en el grupo control. Los pacientes en diálisis peritoneal deben ser estrechamente monitorizados para asegurarse de usar la técnica aséptica adecuada y reconocer y tratar rápidamente cualquier signo y síntoma asociado a la peritonitis.

Dificultades para tragar y asfixia
Se han notificado casos poco frecuentes de dificultad para tragar el comprimido de Restafos. Muchos de estos casos incluían pacientes con comorbilidades que incluían trastornos al tragar o anomalías esofágicas. En pacientes con co-morbilidades se debe vigilar cuidadosamente que su capacidad para tragar es adecuada. Se debe considerar la posibilidad de utilizar carbonato de sevelámero en polvo en pacientes con antecedentes de dificultades para tragar.

Hipotiroidismo
Se recomienda una monitorización estrecha de los pacientes con hipotiroidismo a quienes se administra carbonato de sevelámero junto con levotiroxina (ver sección 4.5).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Hiperparatiroidismo
Carbonato de sevelámero no está indicado para el control del hiperparatiroidismo. En pacientes con hiperparatiroidismo secundario el carbonato de sevelámero debe ser utilizado en el contexto de un enfoque terapéutico múltiple, que podría incluir calcio en forma de suplementos, 1,25 di-hidroxi vitamina D3 o uno de sus análogos para bajar los niveles de la hormona paratiroidea intacta (iPTH).

Alteraciones gastrointestinales inflamatorias
Se han notificado casos de alteraciones inflamatorias graves en diferentes partes del tracto gastrointestinal (incluyendo complicaciones graves como hemorragia, perforación, ulceración, necrosis, colitis y masa colónica/cecal) asociadas a la presencia de cristales de sevelámero (ver sección 4.8). Las alteraciones inflamatorias se pueden resolver con la interrupción de sevelámero. En pacientes que desarrollen síntomas gastrointestinales graves se debe reconsiderar el tratamiento con carbonato de sevelámero.

Intolerancia a la lactosa
Restafos contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Diálisis
No se han realizado estudios de interacciones en pacientes en diálisis.

Ciprofloxacino
En estudios de interacciones en voluntarios sanos, el hidrocloruro de sevelámero, que contiene la misma parte activa que el carbonato de sevelámero, redujo la biodisponibilidad de ciprofloxacino en aproximadamente un 50% al ser administrado junto con hidrocloruro de sevelámero en un estudio de dosis única. En consecuencia, el carbonato de sevelámero no se debe tomar simultáneamente con ciprofloxacino.

Ciclosporina, micofenolato de mofetilo y tacrolimus en pacientes sometidos a transplante
Se han notificado niveles reducidos de ciclosporina, micofenolato mofetil y tacrolimus en pacientes sometidos a transplantes cuando se han administrado junto con hidrocloruro de sevelámero sin ninguna consecuencia clínica (por ejemplo, rechazo del injerto). No se puede excluir la posibilidad de interacciones y se debe considerar una monitorización cuidadosa de las concentraciones sanguíneas de ciclosporina, micofenolato mofetil y tacrolimus durante el uso de la combinación y después de su retirada.

Levotiroxina
En muy raras ocasiones se han notificado casos de hipotiroidismo en pacientes que recibían de forma conjunta hidrocloruro de sevelámero, que contiene la misma parte activa que el carbonato de sevelámero, y levotiroxina. Por lo tanto, se recomienda una monitorización estrecha de los niveles de la hormona estimulante de tiroides (TSH) a pacientes que reciben carbonato de sevelámero y levotiroxina.

Medicamentos antiarrítmicos y anticonvulsivos
Los pacientes que toman medicamentos antiarrítmicos para el control de las arritmias y medicamentos anticonvulsivos para el control de los trastornos convulsivos fueron excluidos de los ensayos clínicos. Por lo tanto, no se puede excluir la posible reducción en la absorción. El medicamento antiarrítmico se debe tomar al menos una hora antes o tres horas después de Restafos, y se debe considerar un control sanguíneo.

Inhibidores de la bomba de protones
Durante la experiencia post-comercialización, se han notificado casos muy raros de aumento en los niveles de fosfato en pacientes que toman inhibidores de la bomba de protones si se administran de forma concomitante con carbonato de sevelámero. Se debe tener precaución cuando se prescribe IBP a pacientes tratados de manera concomitante con Restafos. Se debe controlar el nivel en suero de fosfato y, en consecuencia, ajustarse la dosis de Restafos.

Biodisponibilidad

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

El carbonato de sevelámero no se absorbe y podría afectar a la biodisponibilidad de otros medicamentos. Al administrar algún medicamento en el que una reducción de la biodisponibilidad podría tener un efecto clínicamente significativo en la seguridad o eficacia, el medicamento se debe administrar al menos una hora antes o tres horas después del carbonato de sevelámero, o el médico debe considerar la monitorización de los niveles sanguíneos.

Digoxina, warfarina, enalapril o metoprolol
En estudios de interacciones en voluntarios sanos, el hidrocloruro de sevelámero, que contiene la misma parte activa que carbonato de sevelámero, no tuvo ningún efecto en la biodisponibilidad de digoxina, warfarina, enalapril o metoprolol.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos o estos son limitados relativos al uso de sevelámero en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado cierta toxicidad para la reproducción cuando el sevelámero se administró a ratas a altas dosis (ver sección 5.3). También se ha demostrado que sevelámero reduce la absorción de varias vitaminas, incluido el ácido fólico (ver secciones 4.4 y 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Carbonato de sevelámero sólo debe administrarse a mujeres embarazadas si es claramente necesario y tras una evaluación cuidadosa de la relación riesgo-beneficio tanto para la madre como para el feto.

Lactancia

Se desconoce si sevelámero/metabolitos se excretan en la leche materna. La naturaleza no absorbible del sevelámero indica que es poco probable su excreción en la leche materna. Se debe decidir si es necesario continuar/interrumpir la lactancia o continuar/interrumpir el tratamiento con carbonato de sevelámero tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento con carbonato de sevelámero para la mujer.

Fertilidad

No existen datos sobre el efecto de sevelámero en la fertilidad en humanos. Los estudios en animales han mostrado que sevelámero no afecta a la fertilidad en ratas machos o hembras a exposiciones equivalentes en humanos del doble de la dosis máxima del ensayo clínico de 13 g/día, según una comparación de BSA relativa.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de sevelámero sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad
Las reacciones adversas que se produjeron con más frecuencia (≥ 5 % de los pacientes) se clasifican todas dentro del grupo de los trastornos gastrointestinales. La mayoría de estas reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada.

Tabla de reacciones adversas
La seguridad de sevelámero (como sales de carbonato o hidrocloruro) se ha investigado en numerosos ensayos clínicos en los que han participado en total 969 pacientes de hemodiálisis con una duración del tratamiento de 4 a 50 semanas (724 pacientes tratados con hidrocloruro de sevelámero y 245 con carbonato

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

de sevelámero), 97 pacientes con diálisis peritoneal con una duración de tratamiento de 12 semanas (todos tratados con hidrocloruro de sevelámero) y 128 pacientes con nefropatía crónica que no requieren diálisis con una duración de tratamiento de 8 a 12 semanas (79 pacientes tratados con hidrocloruro de sevelámero y 49 con carbonato de sevelámero).

En la siguiente tabla y enumeradas por frecuencia, se muestran las reacciones adversas que han ocurrido durante los ensayos clínicos o que se han notificado espontáneamente durante la experiencia post-comercialización. El índice de notificación se clasifica como muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000), muy raras (<1/10.000), frecuencia no conocida (no se puede estimar con los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema de MedDRA	***Muy frecuentes***	***Frecuentes***	***Poco frecuentes***	***Frecuencia no conocida***
Trastornos del sistema inmunológico			*Hipersensibilidad**	
Trastornos gastrointestinales	*Náuseas, vómitos, dolor en la parte superior del abdomen, estreñimiento*	*Diarrea, dispepsia, flatulencia, dolor abdominal*		Obstrucción intestinal, íleo/subíleo, perforación intestinal[1], hemorragia gastrointestinal[*1], ulceración intestinal[*1], necrolisis gastrointestinal[*1], colitis[*1], masa intestinal[*1]
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				*Prurito, erupción*
Exploraciones complementarias				*Depósitos cristalinos en el intestino[*1]*

** experiencia postcomercialización*
[1] ver en sección 4.4 advertencias sobre alteraciones gastrointestinales inflamatorias

Población pediátrica
En general, el perfil de seguridad para niños y adolescentes (de 6 a 18 años) es similar al perfil de seguridad para adultos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

El hidrocloruro de sevelámero, que contiene la misma parte activa que el carbonato de sevelámero, se ha administrado a voluntarios sanos normales en dosis de hasta 14 gramos al día durante ocho días sin

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

reacciones adversas. En los pacientes con ERC, la dosis diaria media máxima estudiada fue de 14,4 gramos de carbonato de sevelámero en una dosis diaria única.

Los síntomas observados en caso de sobredosis son similares a las reacciones adversas enumeradas en la sección 4.8, que incluyen principalmente el estreñimiento y otros trastornos gastrointestinales conocidos.

Se debe proporcionar el tratamiento sintomático adecuado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Todos los otros productos terapéuticos, fármacos para el tratamiento de la hiperpotasemia e hiperfosfatemia. Código ATC: V03A E02.

Mecanismo de acción

Este medicamento contiene sevelámero, un polímero cruzado quelante del fósforo no absorbible, libre de metal y de calcio. El sevelámero contiene múltiples aminas separadas por un carbono del esqueleto del polímero que se protonan en el estómago. Estas aminas protonadas se unen a iones cargados negativamente, como el fósforo de la dieta en el intestino.

Efectos farmacodinámicos

Al unirse al fósforo en el tubo digestivo y disminuir la absorción, el sevelámero disminuye la concentración de fósforo en suero. La monitorización regular de los niveles de fósforo sérico siempre es necesaria durante la administración de un quelante del fosfato.

Eficacia clínica y seguridad

En dos ensayos clínicos aleatorizados, cruzados, se ha demostrado que el carbonato de sevelámero, tanto en comprimidos como en polvo, administrado tres veces al día es equivalente terapéuticamente al hidrocloruro de sevelámero y, por lo tanto, eficaz para controlar el fósforo sérico en pacientes con pacientes con enfermedad renal crónica que reciben hemodiálisis.

El primer estudio demostró que los comprimidos de carbonato de sevelámero administrados tres veces al día eran equivalentes a los comprimidos de hidrocloruro de sevelámero administrados tres veces al día en 79 pacientes en hemodiálisis tratados en dos períodos aleatorizados de 8 semanas de tratamiento (los promedios ponderados en el tiempo del fósforo sérico medio fueron de 1,5 ± 0,3 mmol/l tanto para el carbonato de sevelámero como para el hidrocloruro de sevelámero). El segundo estudio demostró que el carbonato de sevelámero en polvo administrado tres veces al día era equivalente a los comprimidos de hidrocloruro de sevelámero administrados tres veces al día en 31 pacientes con hiperfosfatemia (definida como unas concentraciones de fósforo sérico $\geq$ 1,78 mmol/l) en hemodiálisis tratados en dos períodos aleatorizados de 4 semanas de tratamiento (los promedios ponderados en el tiempo del fósforo sérico medio fueron de 1,6 ± 0,5 mmol/l para el carbonato de sevelámero en polvo y de 1,7 ± 0,4 mmol/l para el hidrocloruro de sevelámero en comprimidos).

En los ensayos clínicos realizados en pacientes hemodializados, el sevelámero por sí solo no tuvo un efecto clínicamente significativo ni consistente sobre la iPTH en suero. No obstante, en un estudio de 12 semanas con pacientes en diálisis peritoneal, se observaron reducciones de la iPTH parecidas en comparación con los pacientes que recibieron acetato de calcio. En pacientes con hiperparatiroidismo secundario, carbonato de sevelámero debe ser utilizado en el contexto de un enfoque terapéutico múltiple, que podría incluir calcio en forma de suplementos, 1,25 di-hidroxi vitamina D3 o uno de sus análogos para bajar los niveles de la iPTH.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se ha demostrado que el sevelámero se une a ácidos biliares *in vitro* e *in vivo* en modelos animales de experimentación. La fijación de ácidos biliares mediante resinas de intercambio iónico es un método bien establecido para disminuir el colesterol sanguíneo. En los ensayos clínicos con sevelámero, tanto el colesterol total medio como el colesterol LDL se redujeron en un 15-39%. Se ha observado una reducción del colesterol después de 2 semanas de tratamiento que se mantiene con el tratamiento a largo plazo. Los niveles de triglicéridos, colesterol HDL y albúmina no cambiaron después del tratamiento con sevelámero.

Como el sevelámero se une a los ácidos biliares, podría interferir en la absorción de las vitaminas liposolubles tales como la A, D, E y K.

El sevelámero no contiene calcio y reduce la incidencia de episodios de hipercalcemia en comparación con los pacientes que usan quelantes de fosfato que contienen calcio solamente. Durante un estudio con un año de seguimiento se demostró que los efectos del sevelámero en el fósforo y el calcio se mantenían. Esta información se obtuvo de estudios en los que se usó hidrocloruro de sevelámero.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia del carbonato de sevelámero se evaluó en pacientes hiperfosfatémicos pediátricos con ERC en un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, en un período a dosis fijas (FDP, por sus siglas en inglés) durante 2 semanas, seguido de un perido de 6 meses de duración, abierto, de un solo brazocon período de ajuste de dosis (DTP, por sus siglas en inglés). En el estudio se aleatorizaron un total de 101 pacientes (de 6 a 18 años con un rango de BSA de 0,8 m^2 a 2,4 m^2). Cuarenta y nueve pacientes (49) recibieron carbonato de sevelámero y 51 recibieron placebo durante el periodo a dosis fijas de 2 semanas. Después todos los pacientes recibieron carbonato de sevelámero durante las 26 semanas del periodo de ajuste de dosis (DTP). Se cumplieron los objetivos principales, , lo que significa que el carbonato de sevelámero redujo los niveles séricos de fósforo por una diferencia media de LS de -0,90 mg/dl comparado con placebo, así como las variables secundarias de eficacia. El carbonato de sevelámero redujo de manera significativa los niveles de fósforo sérico comparado con placebo durante las dos semanas con FDP, en pacientes pediátricos con hiperfosfatemia secundaria a la enfermedad renal crónica (ERC). La respuesta al tratamiento se mantuvo en los pacientes pediátricos que recibieron carbonato de sevelámero en el periodo de ajuste de dosis DTP abierto durante 6 meses. De los pacientes pediátricos, el 27 % alcanzó su nivel de fósforo sérico adecuado por la edad al final del tratamiento. Estas cifras fueron de 23 % y de 15 % en el subgrupo de pacientes en hemodiálisis y diálisis peritoneal, respectivamente. La respuesta al tratamiento durante 2 semanas con FDP no se vio afectada por el BSA, sin embargo, no se observó una respuesta al tratamiento en pacientes pediátricos con calificación de los niveles de fósforo < 7,0 mg/dl. La mayoría de los efectos adversos notificados como relacionados o posiblemente relacionados, al carbonato de sevelámero fueron de naturaleza gastrointestinal. No se identificaron nuevos riesgos o señales de seguridad con el uso de carbonato de sevelámero durante el estudio.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

No se han realizado estudios farmacocinéticos con carbonato de sevelámero. El hidrocloruro de sevelámero, que contiene la misma parte activa que el carbonato de sevelámero, no se absorbe en el tubo digestivo, como confirmó un estudio de absorción realizado en voluntarios sanos.

En un ensayo clínico de un año de duración, no se observaron indicios de acumulación de sevelámero. Sin embargo, no se puede excluir por completo la posible absorción y acumulación de sevelámero durante el tratamiento crónico a largo plazo (> un año).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos no clínicos de sevelámero demuestran que no hay riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas o genotoxicidad.

Se llevaron a cabo estudios para valorar el potencial carcinógeno con hidrocloruro de sevelámero oral en ratones (dosis de hasta 9 g/kg/día) y ratas (0,3, 1 ó 3 g/kg/día). Hubo un aumento de la incidencia de papiloma celular transicional en la vejiga urinaria en ratas macho del grupo de la dosis alta (dosis equivalente en humanos del doble de la dosis máxima del ensayo clínico de 14,4 g). No se observó un aumento de la incidencia de los tumores en los ratones (dosis equivalente en humanos de 3 veces la dosis máxima del ensayo clínico).

En una prueba citogenética en mamíferos *in vitro* con activación metabólica, el hidrocloruro de sevelámero causó un aumento estadísticamente significativo en el número de aberraciones cromosómicas estructurales. El hidrocloruro de sevelámero no fue mutagénico en el ensayo de mutación bacteriana de Ames.
En ratas y perros, el sevelámero redujo la absorción de las vitaminas liposolubles D, E y K (factores de coagulación) y el ácido fólico.

Se observaron deficiencias en la osificación esquelética en varios lugares en fetos de ratas hembra que recibieron dosis de sevelámero intermedias y altas (dosis equivalente en humanos inferior a la dosis máxima en ensayos clínicos de 14,4 g). Los efectos podrían ser secundarios a la depleción de vitamina D.

En conejas preñadas que recibieron dosis orales de hidrocloruro de sevelámero por alimentación con sonda durante la organogénesis, se produjo un aumento de las resorciones tempranas en el grupo de la dosis alta (dosis equivalente en humanos del doble de la dosis máxima de los ensayos clínicos).

El hidrocloruro de sevelámero no afectó a la fertilidad de las ratas macho o hembra en un estudio de administración dietética en el que las hembras fueron tratadas desde los 14 días anteriores al apareamiento hasta la gestación y los machos fueron tratados durante 28 días antes del apareamiento. La dosis más alta en este estudio fue de 4,5 g/kg/día (dosis equivalente en humanos de 2 veces la dosis máxima de los ensayos clínicos de 13 g/día, según una comparación de BSA relativa).

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:
Lactosa monohidrato
Sílice coloidal anhidra
Zinc estearato

Recubrimiento con película:
Hipromelosa (E464)
Monoglicéridos diacetilados

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Frascos de HDPE con un tapón de polipropileno que contienen 180, 200 ó 210 comprimidos por frasco (con y sin estuche de cartón)

Multipack con dos frascos de 180, 200 ó 210 comprimidos por frasco (dos frascos en un estuche de cartón)

Multipack con tres frascos de 180, 200 ó 210 comprimidos por frasco (tres frascos en un estuche de cartón)

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

SPA Farma Ibérica S.L.U.
Carrer de Roc Boronat, 147
08018 Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

81339

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Abril 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Junio 2022

"La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) http://www.aemps.gob.es/ "

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios