

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Sevelámero Aurobindo 2,4 g polvo para suspensión oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada sobre contiene 2,4 g de carbonato de sevelámero anhidro.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para suspensión oral.

Polvo blanquecino a amarillo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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

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

Sevelámero está indicado para el control de la hiperfosfatemia en pacientes pediátricos ($>$ de 6 años de edad y con un área de superficie corporal (BSA, por sus siglas en inglés) $>0,75$ m²) con enfermedad renal crónica.

Sevelámero se debe utilizar 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 la enfermedad ósea renal.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Dosis inicial

Adultos

La dosis inicial recomendada de carbonato de sevelámero para adultos es de 2,4 g o 4,8 g al día según las necesidades clínicas y el nivel de fósforo sérico. Sevelámero polvo para suspensión oral se debe tomar tres veces al día, con las comidas.

Nivel 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 sección “Ajuste de la dosis y mantenimiento”

Niños/adolescentes (>6 años con un área de superficie corporal (BSA) >0,75m²)

La dosis inicial de carbonato de sevelámero recomendada para niños es entre 2,4 y 4,8 g al día según el BSA del paciente. Sevelámero se debe tomar tres veces al día con las comidas o tentempiés.

BSA (m ²)	Dosis diaria total de carbonato de sevelámero a tomar en 3 comidas/tentempiés al día
>0,75 hasta <1,2	2,4 g**
≥1,2	4,8 g**

** Además de un ajuste de la dosis posterior, ver sección “Ajuste de la dosis y mantenimiento”

Para pacientes en tratamiento previo con quelantes del fósforo (que contienen hidrocloreuro de sevelámero o calcio), sevelámero 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

**Adultos*

Para pacientes adultos, 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 sevelámero deben cumplir con las dietas prescritas.

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 en adultos sea de aproximadamente 6 g al día.

*** Niños/adolescentes (>6 años con un BSA>0,75m²)*

Para pacientes pediátricos, los niveles de fósforo sérico se debe controlar y ajustar la dosis de carbonato de sevelámero según el aumento de BSA del paciente, tres veces al día cada 2-4 semanas hasta alcanzar un nivel de fósforo sérico aceptable, con un seguimiento regular posterior.

Dosis pediátrica basada en BSA (m²)

BSA (m ²)	Dosis inicial	Ajustes
>0,75 hasta <1,2	0,8 g tres veces al día	Ajuste hacia arriba/abajo de 0,4 g tres veces al día
≥1,2	1,6 g tres veces al día	Ajuste hacia arriba/abajo de 0,8 g tres veces al día

Los pacientes que toman carbonato de sevelámero deben cumplir con las dietas prescritas.

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 seguridad y eficacia de sevelámero en niños menores de 6 años o en niños con un BSA por debajo de 0,75 m². No hay datos disponibles.

Los pacientes pediátricos con una BSA (m²) <1,2 deben tomar la suspensión oral ya que la formulación en comprimidos no está probada con ellos y por tanto no es apropiada para esta población.

Forma de administración

Vía oral.

Cada sobre de 2,4 g de polvo se debe dispersar en 60 ml de agua antes de la administración (ver sección 6.6). La suspensión se debe ingerir en un plazo de 30 minutos después de ser preparada. Sevelámero se debe tomar con alimentos y no con el estómago vacío.

Como alternativa al agua, el polvo se puede mezclar con una pequeña cantidad de bebida o de comida (por ejemplo en 100 gramos/120 ml) y tomarlo en los siguientes 30 minutos. No calentar sevelámero polvo (por ejemplo, en el microondas), ni añadirlo a líquidos o alimentos calientes.

Si se administra una dosis de 0,4 g, utilice la presentación de 0,8 g polvo con una cuchara dosificadora.

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 enfermedad renal crónica que no están en diálisis con un nivel de fósforo sérico <1,78 mmol/l. Por lo tanto, sevelámero 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 gastroparesia no tratada o grave, retención del contenido gástrico y movimientos intestinales anormales o irregulares.
- enfermedad intestinal inflamatoria activa.
- cirugía mayor del tracto gastrointestinal.

El tratamiento de estos pacientes con sevelámero sólo se debe iniciar después de una evaluación cuidadosa del beneficio/riesgo. Si se inicia el tratamiento, los pacientes que sufren estos trastornos se deben controlar. En pacientes que presenten estreñimiento grave u otros síntomas gastrointestinales graves, se debe reconsiderar el tratamiento con sevelámero.

Obstrucción intestinal e íleo/subíleo

En muy raras ocasiones se han observado obstrucción intestinal e íleo/subíleo en pacientes durante el tratamiento con hidrocloreto 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 estrechamente a los pacientes que tengan estreñimiento mientras reciban tratamiento con sevelámero. Se

debe volver a evaluar el tratamiento con sevelámero 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 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 las vitaminas séricas A, D, E y K. Se recomienda administrar suplementos vitamínicos si es necesario. Se recomienda que los pacientes con ERC 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 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 enfermedad renal crónica están predispuestos a sufrir acidosis metabólica. Como parte de la buena práctica clínica se recomienda, por lo tanto, 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 hidrocloreuro 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.

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).

Hiperparatiroidismo

Carbonato de sevelámero no está indicado para el control del hiperparatiroidismo. 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-dihidroxi-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.

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

Ciclosporina, micofenolato de mofetilo y tacrolimus en pacientes sometidos a trasplante

Se han notificado niveles reducidos de ciclosporina, micofenolato mofetilo y tacrolimus en pacientes sometidos a trasplante cuando se han administrado junto con hidrocloreuro 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 mofetilo 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 hidrocloreuro 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) en 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 sevelámero, y se debe considerar realizar un control sanguíneo.

Digoxina, warfarina, enalapril o metoprolol

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

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 y se administran de forma concomitante con carbonato de sevelámero. Se debe tener precaución cuando se prescribe un IBP a pacientes tratados de manera concomitante con sevelámero. Se debe controlar el nivel en suero de fosfato y ajustar la dosis de sevelámero consecuentemente.

Biodisponibilidad

El carbonato de sevelámero no se absorbe y podría afectar a la biodisponibilidad de otros medicamentos. Al administrar cualquier 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 que Sevelámero Aurobindo, o el médico debe considerar la monitorización de los niveles sanguíneos.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay 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 el 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. Sevelámero Aurobindo sólo debe administrarse a mujeres embarazadas si es claramente necesario y tras haberse llevado a cabo una evaluación cuidadosa de la relación riesgo-beneficio tanto para la madre como para el feto.

Lactancia

Se desconoce si el sevelámero/metabolitos se excreta en la leche materna. La naturaleza no absorbible del sevelámero indica que es poco probable su excreción en la leche materna. Se debe tomar una decisión sobre si continuar/interrumpir la lactancia o continuar/interrumpir el tratamiento con Sevelámero Aurobindo teniendo en cuenta los beneficios de la lactancia para el niño y los beneficios del tratamiento con Sevelámero Aurobindo 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 en exposiciones equivalentes en humanos del doble de la dosis máxima del ensayo clínico de 13 g/día, según una comparación de área de superficie corporal relativa.

Embarazo

Lactancia

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 hidrocloreuro) se ha investigado en numerosos ensayos clínicos en los que han participado en total 969 pacientes en hemodiálisis con una duración del tratamiento de 4 a 50 semanas (724 pacientes tratados con hidrocloreuro de sevelámero y 245 con carbonato de sevelámero), 97 pacientes con diálisis peritoneal con una duración de tratamiento de 12 semanas (todos tratados con hidrocloreuro de sevelámero) y 128 pacientes con ERC que no estaban sometidos a diálisis con una duración de tratamiento de 8 a 12 semanas (79 pacientes tratados con hidrocloreuro de sevelámero y 49 con carbonato de sevelámero).

En la siguiente tabla se muestran las reacciones adversas que ocurrieron durante los ensayos clínicos o que fueron notificadas espontáneamente a partir de la experiencia postcomercialización por orden de frecuencia. El índice de notificación se clasifica como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Muy raras	Frecuencia no conocida
<i>Trastornos del Sistema inmunológico</i>				Hipersensibilidad*	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	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 , necrosis gastrointestinal* ¹ , colitis* ¹ , masa intestinal* ¹
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>					Prurito, erupción cutánea
<i>Exploraciones complementarias</i>					Depósitos cristalinos en el intestino* ¹

* experiencia post-comercialización

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 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: <http://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

El hidrocloreuro 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 reacciones adversas. En los pacientes con ERC, la dosis diaria media máxima estudiada fue de 14,4 gramos 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 hipopotasemia e hiperfosfatemia, código ATC: V03AE02.

Mecanismo de acción

Sevelámero Aurobindo contiene sevelámero, un polímero cruzado quelante del fósforo no absorbible, libre de metal y de calcio. Sevelámero contiene múltiples aminos separadas por un carbono del esqueleto del polímero que se protonan parcialmente en el estómago. Estas aminos 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, sevelámero disminuye la concentración de fosfato en suero. Siempre es necesaria la monitorización regular de los niveles de fósforo sérico durante la administración de un quelante del fósforo.

Eficacia clínica y seguridad

En dos ensayos clínicos aleatorizados, cruzados, se ha demostrado que el carbonato de sevelámero es equivalente terapéuticamente al hidrocloreuro de sevelámero y, por lo tanto, eficaz para controlar el fósforo sérico en pacientes con ERC que reciben hemodiálisis. También se ha demostrado que tanto en comprimidos como en polvo, el carbonato de sevelámero es equivalente terapéuticamente al hidrocloreuro de sevelámero.

El primer estudio demostró que los comprimidos de carbonato de sevelámero administrados tres veces al día eran equivalentes a los comprimidos de hidrocloreuro 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 $1,5 \pm 0,3$ mmol/l tanto para el carbonato de sevelámero como para el hidrocloreuro de sevelámero). El segundo estudio demostró que el carbonato de sevelámero en polvo administrado tres veces al día era equivalente a los comprimidos de hidrocloreuro 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 $1,6 \pm 0,5$ mmol/l para el carbonato de sevelámero en polvo y de $1,7 \pm 0,4$ mmol/l para el hidrocloreuro 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 hormona paratiroidea intacta (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, sevelámero debe ser utilizado en el contexto de un enfoque terapéutico múltiple, que podría incluir calcio en forma de suplementos, 1,25-dihidroxi-vitamina D₃ o uno de sus análogos para bajar los niveles de la hormona paratiroidea intacta (iPTH).

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

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

Población pediátrica

La seguridad y eficacia del carbonato de sevelámero se evaluó durante 2 semanas para pacientes hiperfosfatémicos pediátricos con ERC en un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, seguido de un período de dosis fija (FDP, por sus siglas en inglés) de brazo único, abierto, con período de ajuste de dosis (DTP, por sus siglas en inglés) de 6 meses. En el estudio se asignaron al azar un total de 101 pacientes (de 6 a 18 años con un rango de BSA de $0,8 \text{ m}^2$ a $2,4 \text{ m}^2$). Cuarenta y nueve pacientes (49) recibieron carbonato de sevelámero y 51 recibieron placebo durante 2 semanas con período de dosis fija (FDP). Después, todos los pacientes recibieron carbonato de sevelámero las 26 semanas con período de ajuste de dosis (DTP). El estudio cumplió la variable principal, 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 período 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 hidrocloreuro 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, 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).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos con 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 hidrocloreuro 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 hidrocloreuro de sevelámero causó un aumento estadísticamente significativo en el número de aberraciones cromosómicas estructurales. El hidrocloreuro de sevelámero no fue mutagénico en el ensayo de mutación bacteriana de Ames.

En ratas y perros, 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 hidrocloreuro de sevelámero por alimentación con sonda durante la organogénesis, se produjo un aumento de las resorpciones tempranas en el grupo de la dosis alta (dosis equivalente en humanos del doble de la dosis máxima de los ensayos clínicos).

El hidrocloreuro 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 área de superficie corporal relativa).

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Celulosa microcristalina
Carmelosa sódica
Sucralosa
Aroma de limón
Aroma de naranja
Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.
La suspensión reconstituida se debe administrar en un plazo de 30 minutos desde la reconstitución.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Sobres de PET/Al/LDPE. Cada sobre contiene 2,4 g de carbonato de sevelámero anhidro. Cada caja contiene 60 ó 90 sobres.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El polvo se debe dispersar en 60 ml de agua por sobre antes de la administración. La suspensión es de color blanquecino a amarillo y tiene sabor a cítricos.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Aurobindo, S.L.U.
c/ Hermosilla 11, 4º A
28001 Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

82.328

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

Fecha de la primera autorización: 03/agosto/2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

11/2019

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