

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**RENVELA®
Comprimidos Recubiertos 800 mg****1. DESCRIPCIÓN**

RENVELA® contiene sevelamer, un polímero reticulado no-absorbible que se une al fosfato, libre de metal y calcio. Renvela (sevelamer carbonato) se desarrolló como una alternativa farmacéutica a sevelamer clorhidrato. Sevelamer carbonato es un anión de intercambio de resina con la misma estructura polimérica que sevelamer clorhidrato en que el carbonato reemplaza al cloruro como el contraión. Mientras los contraiones difieren de las dos sales del polímero en sí, la fracción activa involucrada en la unión al fosfato es la misma.

1.1 Fracciones activas/Ingredientes activos

Sevelamer carbonato

Ingrediente activo:

Cada comprimido recubierto de Renvela contiene 800 mg de sevelamer carbonato en una base anhidra.

1.2 Clase Terapéutica o Farmacológica

CTA (Clasificación Terapéutica Anatómica) para sevelamer carbonato es: V03AE02 Tratamiento de Hiperfosfatemia.

1.3 Forma Farmacéutica

Comprimidos recubiertos

Declaración de esterilidad: no estéril

Comprimidos recubiertos:

Renvela comprimidos recubiertos: 800 mg, comprimidos recubiertos ovalados blancos, impreso con "Renvela 800".

Renvela comprimidos recubiertos 800 mg, se suministran como comprimidos recubiertos ovalados blancos, impreso con "Renvela 800", que contienen 800 mg de sevelamer carbonato en una base anhidra, celulosa microcristalina, cloruro de sodio, estearato de zinc y los componentes del recubrimiento, hipromelosa y monoglicéridos diacetilados.

1 frasco que contiene 180 comprimidos recubiertos de 800 mg

1.4 Composición

Ingrediente activo:

Cada comprimido recubierto de Renvela contiene 800 mg de sevelamer carbonato en una base anhidra.

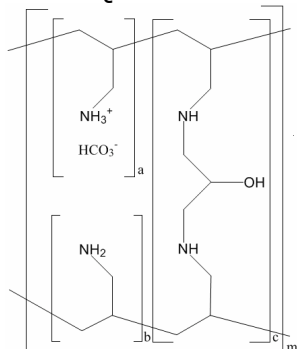
Excipientes:

Celulosa microcristalina, cloruro de sodio y estearato de zinc. El recubrimiento del comprimido contiene hipromelosa y monoglicéridos diacetilados. La tinta de impresión del comprimido también contiene hipromelosa, además de tinta negra de óxido de hierro, propilenglicol y alcohol isopropílico.

Renvela (sevelamer carbonato) se conoce químicamente como sal carbonato poli (alilamina-co-N,N'-dialil-1,3-diamino-2-hidroxiopropano).

Fórmula Estructural

Figura 1. Estructura Química de Sevelamer Carbonato



a, b = número de grupos amino primarios a + b = 9
 c = número de grupos de entrecruzamiento c = 1
 m = número mayor para indicar red de polímeros extendida

1.5 Naturaleza y Contenido del Envase

Renvela se presenta en frasco de polietileno blanco de alta densidad (PDAD), con una tapa de polipropileno resistente a niños y un sello de inducción.

2. INDICACIONES

Renvela (sevelamer carbonato) está indicado para el control del fósforo sérico en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) sometidos a diálisis.

Renvela también está indicado para pacientes adultos con enfermedad renal crónica que no están en diálisis con un nivel de fósforo sérico > 1,78mmol/L.

Renvela está indicado para el control de fósforo sérico en pacientes pediátricos (> 6 años y área de superficie corporal (Body Surface Area, BSA) >0,75 m²) con enfermedad renal crónica (ERC).

3. DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

3.1 General

Dosis Inicial:

La dosis de inicio recomendada para adultos es 2.4 a 4.8 g por día basado en las necesidades clínicas y nivel de fósforo. Renvela se debe tomar tres veces por día con comidas.

Nivel de fósforo sérico en los pacientes	Dosis diaria total de carbonato de sevelamer a tomar en 3 comidas al día
1,78 - 2,42 mmol/L (5,5 - 7,5 mg/dL)	2,4g*
> 2,42 mmol/L (>7,5mg/dL)	4,8g*

*Además de un ajuste de la dosis posterior conforme a las instrucciones.

La dosis inicial recomendada para pacientes pediátricos está basada en la categoría del área de superficie corporal (BSA) del paciente. Renvela debe ser tomado tres veces por día junto a comidas y/o colaciones. Si un paciente pediátrico come menos de tres comidas/colaciones por día, Renvela sólo debe ser administrado por comida/colación y no con un estómago vacío. Por ejemplo, si el screening de BSA del paciente es $\geq 0,75$ a $< 1,2$ m² y si el paciente come dos comidas/colaciones por día, ese paciente tomará 0.8 g dos veces por día por comida.

Dosis de Inicio Recomendada Basada en el Área de Superficie Corporal (BSA) (m²) del Paciente Pediátrico

BSA m ²	Dosis por Comida/Colación
$\geq 0,75$ a $< 1,2$	0,8 g
$\geq 1,2$	1,6 g

Para pacientes que tomaban quelantes de fosfato (sevelamer clorhidrato o base de calcio), Renvela debe ser administrado gramo por gramo con monitorización de los niveles séricos de fósforo, para asegurar dosis diarias óptimas.

Titulación y Mantenimiento

Los niveles séricos de fósforo se deben monitorear y la dosis de sevelamer carbonato se debe titular cada 2-4 semanas hasta que se alcance un nivel sérico de fósforo aceptable, con un monitoreo regular posteriormente.

Los pacientes que toman Renvela deben adherir a sus dietas prescritas.

En la práctica clínica, el tratamiento será continuo basado en la necesidad de controlar los niveles de fósforo sérico y la dosis diaria para adultos se espera que sea un promedio de aproximadamente 6 g por día.

3.2 Poblaciones Especiales

Niños

La seguridad y eficacia de Renvela no se ha establecido en niños con edad inferior a 6 años o niños con un BSA bajo 0,75 m². No se recomienda el uso de Renvela en niños menores de 6 años de edad.

La seguridad y efectividad de sevelamer carbonato en pacientes pediátricos hiperfosfatémicos con Enfermedad Renal Crónica (ERC) fueron evaluadas en un estudio multicéntrico con un Período de Dosis Fija (PDF) de 2 semanas, randomizado, controlado con placebo seguido por un Período de Titulación de Dosis (PTD) de 6 meses, abierto, de un solo brazo. Un total de 101 pacientes (6 a 18 años de edad) con un rango de BSA de 0,8 m² a 2,4 m² fueron aleatorizados en el estudio. 49 pacientes recibieron sevelamer carbonato y 51 pacientes recibieron placebo durante las 2 semanas de FDP; después, todos los pacientes recibieron sevelamer carbonato por el Período de Titulación de Dosis (DTP) de 26

semanas. El estudio cumplió con sus objetivos de eficacia primaria y secundaria. En los pacientes pediátricos con hiperfosfatemia secundaria a ERC, sevelamer carbonato redujo significativamente los niveles de fósforo en suero en comparación con placebo durante un FDP de 2 semanas. La respuesta al tratamiento se mantuvo en los pacientes pediátricos que recibieron sevelamer carbonato durante el DTP abierto de 6 meses. No se identificaron nuevos riesgos o señales de seguridad con el uso de sevelamer carbonato durante el estudio. (Ver Sección 12)

Adultos mayores

No existe evidencia para consideraciones especiales cuando Renvela se administra a pacientes mayores.

3.3 Administración

La vía de administración es oral.

Renvela comprimidos recubiertos de 800 mg se puede tomar tres veces al día con alimentos en una dosis basada en los requerimientos individuales del paciente para controlar los niveles de fosfato. Los comprimidos recubiertos se deben tragar intactos y no se deben moler, masticar, o romper en trozos antes de la administración.

Método de administración

Los comprimidos recubiertos se deben tragar intactos y no se deben moler, masticar, o romper en trozos antes de la administración.

Efecto del alimento

En todos los estudios clínicos se les instruyó a los pacientes que tomaran sevelamer con comidas.

4. CONTRAINDICACIONES

Renvela está contraindicado en pacientes con hipofosfatemia u obstrucción intestinal. Renvela está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

5. ADVERTENCIAS

La seguridad y eficacia de Renvela en pacientes con disfagia, trastornos de deglución, trastornos severos de motilidad gastrointestinal incluyendo constipación severa o cirugía mayor del tracto gastrointestinal no se ha establecido. Consecuentemente, se debe tener precaución cuando se usa Renvela en pacientes con estos trastornos. El tratamiento con Renvela se debe re-evaluar en pacientes que desarrollan constipación severa u otros síntomas gastrointestinales severos.

Se han reportado casos no comunes de dificultad para deglutir el comprimido recubierto. Muchos de estos casos involucraron pacientes con condiciones co-mórbidas que contribuyen afectando la capacidad de tragar incluyendo trastornos de la deglución o anomalías orofaríngeas. Se debe tener precaución cuando los comprimidos recubiertos se usan en estos pacientes.

Los pacientes con ERC pueden desarrollar bajos niveles de vitamina A, D, E y K, dependiendo de la ingesta dietética y de la severidad de su enfermedad. Se ha mostrado que el tratamiento con sevelamer en estudios pre-clínicos, aproximadamente el equivalente de 6-10 veces la dosis máxima del estudio clínico, reduce la absorción de vitaminas D, E y K, y ácido fólico. Por lo tanto, en pacientes que no toman suplementos de vitaminas pero que están con sevelamer, los niveles séricos de vitamina A, D, y E y el estado de la vitamina K se deben evaluar regularmente.

Monitoreo de la bioquímica sérica: Deben monitorearse las concentraciones de bicarbonato y cloruro.

Se han reportado casos de trastornos inflamatorios serios del tracto gastrointestinal con complicaciones incluyendo hemorragias, perforación, ulceración, necrosis, colitis y masa colónica / cecal asociados con la presencia de cristales de sevelamer. Los trastornos inflamatorios se resuelven luego de la discontinuación de Renvela. El tratamiento con Renvela debe ser reevaluado en pacientes que desarrollan síntomas gastrointestinales severos.

6. INTERACCIONES

Sevelamer carbonato se ha estudiado en dos estudios de interacción droga-droga en humanos. En los estudios de interacción en voluntarios sanos, sevelamer carbonato no afectó la biodisponibilidad de warfarina o digoxina.

El sevelamer clorhidrato, que contiene la misma fracción activa que el sevelamer carbonato, se ha estudiado en estudios de interacción droga-droga en humanos. En estudios de interacción en voluntarios sanos, sevelamer clorhidrato no tuvo efecto en la biodisponibilidad de una dosis única de digoxina, warfarina, enalapril, metoprolol o hierro. Sin embargo, la biodisponibilidad de ciprofloxacino se redujo en aproximadamente 50% cuando fue co-administrado con sevelamer clorhidrato en un estudio de dosis única. Consecuentemente sevelamer clorhidrato (y por lo tanto sevelamer carbonato) no se deben tomar simultáneamente con ciprofloxacino.

Durante la experiencia post-comercialización, concentraciones reducidas de ciclosporina, micofenolato mofetil y tacrolimus se han reportado en pacientes trasplantados cuando fue co-administrado con sevelamer clorhidrato sin ninguna consecuencia clínica (por ejemplo, rechazo del injerto). La posibilidad de una interacción no se puede excluir por lo que se debe considerar un monitoreo más estrecho de las concentraciones sanguíneas de ciclosporina, micofenolato mofetil y tacrolimus durante el uso de cualquiera de estos agentes en combinación con sevelamer y después de su retirada.

Durante la experiencia post-comercialización se han reportado casos muy raros de niveles elevados de hormona tiroestimulante (TSH) en pacientes en que se co-administró sevelamer clorhidrato y levotiroxina. Por ello, en los pacientes que reciben ambos medicamentos se recomienda un monitoreo más estrecho de los niveles de TSH.

Durante la experiencia post-comercialización, casos muy raros de aumento de los niveles de fosfato se han reportado en pacientes que toman inhibidores de la bomba de protones co-administrado con sevelamer carbonato.

Cuando se administre un medicamento oral donde una reducción de la biodisponibilidad de ese medicamento pudiera tener un efecto clínicamente significativo sobre su seguridad o eficacia, el medicamento se debe administrar al menos una hora antes o tres horas después de sevelamer carbonato, o el médico debe considerar el monitoreo de los niveles sanguíneos del medicamento. Pacientes que tomaban medicamentos antiarrítmicos para el control de las arritmias y medicamentos anticonvulsivantes para el control de los trastornos convulsivos se excluyeron de los estudios clínicos. Se deben tomar precauciones especiales

cuando se prescriba sevelamer carbonato a pacientes que también tomen estos medicamentos.

Alimento

En todos los estudios clínicos, los pacientes fueron instruidos para tomar sevelamer con las comidas.

7. REPRODUCCION

7.1 EMBARAZO

Embarazo Categoría C

La seguridad de Renvela no se ha establecido en mujeres embarazadas o en lactancia. No se ha establecido la eficacia en mujeres embarazadas. Sólo se debe administrar Renvela a mujeres embarazadas o en lactancia cuando sea claramente necesario y después de haber realizado un análisis cuidadoso del riesgo/beneficio tanto para la madre como para el feto o lactante.

Los estudios en animales han mostrado mínima toxicidad reproductiva cuando sevelamer se administró en altas dosis a ratas (ver sección 14.8 Alteración de la Fertilidad en sección Toxicidad reproductiva).

No existen estudios adecuados bien controlados en mujeres que están en trabajo de parto y parto.

7.2 LACTANCIA

No existen estudios de excreción de sevelamer en la leche humana, pero dado que sevelamer no se absorbe, no se espera excreción en la leche humana.

8. CONDUCIR UN VEHÍCULO O REALIZAR OTRAS ACTIVIDADES PELIGROSAS

No se han observado efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

9. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas que ocurrieron con más frecuencia en un estudio a corto plazo (cruzado de 8 semanas) con Renvela comprimidos recubiertos fueron: náuseas (3%) y vómitos (3%). Los eventos adversos relacionados a tratamiento que ocurrieron más frecuentemente en un estudio a corto plazo (cruzado de 4 semanas) con Renvela en polvo fueron: náuseas (7%), constipación (3%) y vómitos (3%). En estudios a largo plazo con sevelamer clorhidrato, que contiene la misma fracción activa que sevelamer carbonato, los eventos adversos más comunes incluyeron: vómitos (22%), náuseas (20%), diarrea (19%), dispepsia (16%), dolor abdominal (9%), flatulencia (8%) y constipación (8%).

En un estudio paralelo con una duración de tratamiento de 12 semanas, los eventos adversos reportados para sevelamer clorhidrato en pacientes en diálisis peritoneal (N=97) fueron similares a los eventos adversos observados en pacientes en hemodiálisis. Los eventos adversos posiblemente relacionados con sevelamer clorhidrato incluyeron dispepsia (12.4%), diarrea (5.2%), náuseas (5.2%), constipación (4.1%), prurito (4.1%), distensión abdominal (3.1%), vómitos (3.1%), fatiga (3.1%) y anorexia (3.1%).

En un estudio doble ciego, controlado con placebo, de titulación de dosis, con una duración de tratamiento de 8 semanas, los eventos adversos que presentaron los pacientes en los

grupos de sevelamer carbonato y placebo fueron similares. Los eventos tratamiento relacionados reportados más frecuentemente fueron trastornos gastrointestinales. Las reacciones adversas entre aquellos tratados con sevelamer carbonato incluyeron: constipación (7,4%), distensión abdominal (4,4%), y malestar abdominal (3,0%).

Debido a que estos eventos se informan voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Durante la experiencia post-comercialización, los siguientes eventos adversos se han reportado en pacientes que recibieron Renvela: hipersensibilidad, prurito, rash, dolor abdominal y casos no comunes de íleo, obstrucción intestinal y perforación intestinal.

Se han notificado casos de trastornos inflamatorios graves del tracto gastrointestinal (con complicaciones que incluyen hemorragia, perforación, ulceración, necrosis, colitis y masa intestinal) asociados con la presencia de cristales de sevelamer (ver Sección 5).

Sevelamer carbonato también se ha estudiado en pacientes con ERC que no están en diálisis.

10. SOBREDOSIS

En pacientes con ERC en diálisis, la dosis máxima estudiada fue 14.4 gramos de sevelamer carbonato y 13 gramos de sevelamer clorhidrato. Sevelamer clorhidrato, que contiene la misma fracción activa que sevelamer carbonato, se ha administrado a voluntarios sanos normales en dosis de hasta 14,4 gramos por día durante 8 días sin que se observaran efectos adversos. No se han recibido reportes de sobredosis de pacientes con sevelamer carbonato ni con sevelamer clorhidrato. Dado que sevelamer no se absorbe, el riesgo de toxicidad sistémica es bajo.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con el centro de información toxicológica de la Universidad Católica (CITUC) 2 2635 3800.

11. ABUSO Y DEPENDENCIA

No existen reportes de abuso o dependencia de sevelamer carbonato o sevelamer clorhidrato en pacientes. Dado que sevelamer no se absorbe, el riesgo de abuso o dependencia es bajo.

12. FARMACODINÁMICA

12.1 Mecanismo de acción/Características farmacodinámicas

Renvela contiene sevelamer carbonato, un polímero entrecruzado que se une al fosfato que no se absorbe, libre de metal y calcio. Contiene múltiples aminas separadas de la columna polimérica por un carbono. Estas aminas existen en una forma protonada en el intestino e interactúan con las moléculas de fosfato por medio de enlaces iónicos y de hidrógeno. Al unirse al fosfato en el tracto intestinal y disminuir su absorción, el sevelamer carbonato disminuye la concentración sérica de fosfato. Además de los efectos sobre los niveles séricos de fosfato, se ha mostrado que sevelamer clorhidrato se une a los ácidos biliares in vitro e in vivo en modelos animales experimentales. La unión a los ácidos biliares por resinas de intercambio iónico es un método bien establecido para disminuir el colesterol sanguíneo. Debido a que el sevelamer se une a los ácidos biliares, puede interferir con la absorción normal de grasa, por lo que puede disminuir la absorción de vitaminas

liposolubles como la A, D y K. La media de colesterol LDL y la media de colesterol total disminuyeron significativamente con el tratamiento con sevelamer clorhidrato (-39% y -21%, respectivamente). Este efecto se observa después de 2 semanas. Los triglicéridos, colesterol HDL y albúmina no cambiaron.

12.2 Eficacia clínica/Estudios clínicos

En estudios clínicos, sevelamer carbonato ha mostrado ser efectivo en controlar el fósforo sérico en pacientes con ERC en diálisis. Los estudios clínicos también han demostrado que sevelamer carbonato comprimidos recubiertos y polvo son terapéuticamente equivalentes a sevelamer clorhidrato en términos de control del fósforo sérico. Tanto las formulaciones de comprimido recubierto como polvo de sevelamer carbonato administrado tres veces por día han mostrado controlar el fósforo sérico efectivamente.

Dos estudios clínicos randomizados, cruzados en pacientes en hemodiálisis han mostrado equivalencia terapéutica (control del fósforo sérico) entre sevelamer carbonato y sevelamer clorhidrato. El primer estudio demostró que sevelamer carbonato comprimidos recubiertos dosificado tres veces por día era equivalente a sevelamer clorhidrato comprimidos recubiertos dosificado tres veces por día (los promedios ponderados del tiempo de fósforo sérico fueron 1.5 ± 0.3 mmol/L (4.6 ± 0.9 mg/dL) para sevelamer carbonato y 1.5 ± 0.3 mmol/L (4.7 ± 0.9 mg/dL) para sevelamer clorhidrato). El segundo estudio demostró que sevelamer carbonato polvo dosificado tres veces por día era equivalente a sevelamer clorhidrato comprimidos recubiertos dosificado tres veces por día (los promedios ponderados del tiempo de fósforo sérico fueron 1.6 ± 0.5 mmol/L (5.0 ± 1.5 mg/dL) para sevelamer carbonato polvo y 1.7 ± 0.4 mmol/L (5.2 ± 1.1 mg/dL) para sevelamer clorhidrato comprimidos recubiertos).

Un estudio de titulación de dosis de 8 semanas, randomizado, doble-ciego, se realizó para evaluar la seguridad y eficacia de sevelamer carbonato comparado a placebo en pacientes en hemodiálisis. El fósforo sérico fue similar entre los grupos de tratamiento en el estado basal y la media de aumentos fue similar para ambos grupos de tratamiento durante el período de washout de unión a fosfato. La media de fósforo sérico disminuyó en el grupo sevelamer carbonato a través del tiempo, pero no en el grupo placebo. La disminución media en el fósforo sérico fue significativamente mayor (valor $p < 0.0001$) para el grupo sevelamer carbonato (-2.12 ± 1.97 mg/dL) comparado al grupo placebo (-0.20 ± 1.77 mg/dL).

Estudios clínicos previos han confirmado la eficacia de sevelamer clorhidrato en pacientes en hemodiálisis y diálisis peritoneal. Un estudio abierto de 52 semanas, randomizado, diseño paralelo se realizó en pacientes en hemodiálisis para investigar la eficacia y seguridad de sevelamer clorhidrato tres veces por día comparado con quelantes basados en calcio. Hubo reducciones similares estadísticamente significativas en el fósforo sérico desde los valores basales post-washout en ambos grupos de tratamiento (sevelamer clorhidrato, 0.71 mmol/L (2.2 mg/dL); calcio, 0.65 mmol/L (2.0 mg/dL) (ambos $p < 0.0001$)). Los pacientes tanto en el grupo sevelamer clorhidrato como en el grupo calcio alcanzaron una media de niveles de fósforo sérico de 1.68 mmol/L (5.2 mg/dL) al final del tratamiento. Hubo incrementos mayores estadísticamente significativos en la media del calcio sérico en el grupo de calcio comparado con el grupo de sevelamer clorhidrato ($p < 0.0001$).

Un estudio abierto de 12 semanas, randomizado, diseño paralelo se realizó para investigar la eficacia y seguridad de sevelamer clorhidrato tres veces al día comparado con acetato de calcio en pacientes en diálisis peritoneal. Se observaron disminuciones estadísticamente significativas desde los valores basales post-washout en el fósforo sérico para el grupo de sevelamer clorhidrato y el grupo de calcio [(0.52 mmol/L (1.61 mg/dL) y 0.58 mmol/L (1.81 mg/dL) (ambos $p < 0.001$), respectivamente)].

Un estudio abierto, brazo único, de titulación de dosis se realizó con sevelamer carbonato comprimidos recubiertos en pacientes con ERC hiperfosfatémicos que no estaban en diálisis. El estudio incluyó un período de washout para aquellos con quelante, un período de tratamiento de 8 semanas seguido por un período de washout post-tratamiento para todos los pacientes. Todos los pacientes fueron suplementados con una dosis diaria de 400 UI de vitamina D nativa para ser tomada separadamente de la dosis de sevelamer carbonato. Los comprimidos recubiertos de sevelamer carbonato se dosificaron tres veces por día y el nivel medio de fósforo sérico disminuyó desde 2.0 mmol/L (6.2 mg/dL), en el estado basal a 1.6 mmol/L (4.8 mg/dL) al final del tratamiento. La disminución en el nivel de fósforo sérico fue estadísticamente significativo, aumentando la media de los niveles de fósforo sérico de 0.6 mmol/L (1.7 mg/dL) ($p < 0.001$), confirmando la eficacia de sevelamer carbonato en los pacientes con ERC hiperfosfatémicos que no están en diálisis.

Se realizó un estudio clínico con sevelamer carbonato en pacientes pediátricos. Este estudio incluyó un período de washout para sujetos con un quelante de fosfato, un Período de Dosis Fija (Fixed Dose Period [FDP]) de 2 semanas, doble-ciego, placebo-controlado, seguido por un Período de Titulación de Dosis (Dose Titration Period [DTP]) de sevelamer carbonato, abierto, de 26 semanas. En pacientes pediátricos (6 a 18 años de edad con un rango de BSA de 0.8 m² a 2.4 m²) con hiperfosfatemia secundaria a ERC, sevelamer carbonato redujo significativamente el fósforo sérico a la Semana 2 con una Media LS de diferencia de -0.90 (SE 0.270) mg/dL comparado con placebo ($p = 0.001$). El estudio cumplió sus objetivos de eficacia primarios y secundarios. Una respuesta al tratamiento similar se observó en pacientes que recibieron sevelamer carbonato durante un DTP abierto de 6 meses. Sevelamer carbonato redujo significativamente el fósforo sérico hasta la Semana 28/ET: el cambio medio desde el estado basal a la Semana 28/ET fue -1.18 (SD 2.122) mg/dL [$p < 0.0001$]. La mayoría de los AEs reportados como relacionados, o posiblemente relacionados a sevelamer carbonato fueron gastrointestinales en su naturaleza. No se identificaron nuevos riesgos o señales de seguridad con el uso de sevelamer carbonato durante el estudio.

13. FARMACOCINÉTICA

13.1 Absorción

No se han realizado estudios de farmacocinética con sevelamer carbonato. El sevelamer clorhidrato, que contiene la misma fracción activa que el sevelamer carbonato, no es absorbido desde el tracto gastrointestinal, tal como lo confirma un estudio de absorción realizado en voluntarios sanos. Un estudio de balance de masa realizado en 16 voluntarios sanos de ambos sexos en el cual se usó sevelamer clorhidrato marcado con ¹⁴C mostró que el sevelamer clorhidrato no se absorbe sistémicamente. No se han realizado estudios de absorción en pacientes con enfermedad renal.

14. DATOS DE SEGURIDAD NO-CLÍNICA

Se realizaron estudios de seguridad no-clínica para sevelamer carbonato y sevelamer clorhidrato, que contienen la misma fracción activa, sevelamer.

14.1 Farmacología Animal

14.2 Toxicidad Aguda

En estudios pre-clínicos en ratas y perros, sevelamer clorhidrato en una dosis humana equivalente de 10 veces la dosis máxima de estudio clínico de 14.4 g/día, redujo la absorción de vitaminas solubles en lípidos D, E y K, y ácido fólico.

Un estudio de dosis única con sevelamer carbonato en dosis de 10.000, 15.000 y 20.000 mg/kg por vía oral (mezcla dietaria) se realizó en ratas. A 20.000 mg/kg/día, no hubo muertes no programadas o cualquier signo clínico observado durante el período de tratamiento o de observación. Se registró un leve menor consumo de alimentos para ambos sexos durante el período de tratamiento de 24 horas, probablemente debido a una menor palatabilidad de la mezcla dietaria en esta concentración, pero no se notó evidencia de un efecto persistente durante el período de observación. Ambos sexos también tuvieron una leve menor ganancia media de peso corporal a través del período de tratamiento comparado con los controles; sin embargo, esto no fue evidente durante el período de observación. La hematología, bioquímica sanguínea y peso de los órganos no tenían nada especial, y no se observaron hallazgos macroscópicos relacionados con el tratamiento. Por lo tanto, se consideró que el Nivel de Efecto Adverso No Observado (No Observed Adverse Effect Level [NOAEL]) para sevelamer carbonato administrado en un período de 24 horas era 20.000 mg/kg/día.

14.3 Toxicidad Crónica

14.4 Carcinogenicidad

Se realizaron bioensayos estándares de carcinogenicidad a lo largo de la vida en ratones y ratas. A las ratas se les administró sevelamer clorhidrato en la dieta 0,3, 1 o 3 g/kg/día. Hubo un aumento de la incidencia de papiloma de células transicionales de la vejiga urinaria en las ratas macho (3 g/kg/día) en una dosis equivalente humana 2 veces la dosis máxima de estudio clínico de 12 g/día). Los ratones recibieron una dosis media en la dieta de 0,8, 3 o 9 g/kg/día. No se observó aumento de la incidencia de tumores en ratones en una dosis equivalente humana 3 veces la dosis máxima de estudio clínico de 13 g/día, basado en una comparación de área relativa de superficie corporal.

Para investigar el mecanismo de acción de los efectos proliferativos (desarrollo de papiloma de células transicionales de la vejiga urinaria) notado previamente en el estudio en ratas, sevelamer carbonato se administró a ratas macho en la mezcla dietaria por un período de 13 semanas en niveles de dosis nominal de 250, 1000 o 4500 mg/kg/día seguido por un período libre de tratamiento de 6 semanas. Sevelamer carbonato fue bien tolerado en todos los niveles de dosis. Sólo se observó una leve menor ganancia de peso corporal en ratas tratadas con 4500 mg/kg/día durante el período de estudio. No se observaron cambios relacionados con el tratamiento en los exámenes macroscópicos o microscópicos. La orina de los grupos de dosis media y alta de sevelamer carbonato contenían niveles significativos de cristales de oxalato de calcio, y los niveles plasmáticos de vitamina E estaban significativamente disminuidos en el grupo de dosis alta. Los efectos conocidos de la acción farmacológica de sevelamer carbonato incluyen disminución de la captación de vitamina E y modificación de otros electrolitos en sangre y orina debido a la alteración del metabolismo del calcio. Este estudio confirmó estos efectos pero no reprodujo los efectos proliferativos observados en el tracto urinario en un estudio previo.

14.5 Mutagenicidad

En un test citogenético con células de mamífero *in vitro* con activación metabólica, el sevelamer clorhidrato causó un aumento estadísticamente significativo en el número de aberraciones cromosómicas estructurales. El sevelamer clorhidrato no fue mutagénico en el ensayo de mutación bacteriana de Ames.

14.6 Genotoxicidad

14.7 Teratogenicidad

14.8 Alteración de la fertilidad

En un estudio diseñado para evaluar el potencial deterioro de la fertilidad, a ratas hembras se les administró dosis dietarias de 0.5, 1.5 o 4.5 g/kg/día, comenzando los 14 días previos al apareamiento y continuado durante la gestación. A las ratas macho se les administró la misma dosis y se trataron por 28 días antes del apareamiento. Sevelamer clorhidrato no alteró la fertilidad en ratas macho o hembra en exposiciones a una dosis equivalente humana 2 veces la dosis máxima de estudio clínico de 13 g/día, basado en una comparación de área relativa de superficie corporal.

Toxicidad en la reproducción:

En ratas gestantes a las cuales se les administró dosis dietarias de 0.5, 1.5 o 4.5 g/kg/día de sevelamer clorhidrato durante la organogénesis, en los grupos de dosis media y alta (dosis equivalente humana menor que la dosis máxima de estudio clínico de 13 g), ocurrió osificación disminuida o irregular de huesos fetales, probablemente debido a una menor absorción de vitamina D liposoluble. En conejas gestantes que se les administró dosis orales de 100, 500 o 1000 mg/kg/día de sevelamer clorhidrato administradas por sonda durante la organogénesis, en el grupo de dosis alta (dosis equivalente humana dos veces la dosis máxima de estudio clínico) ocurrió un aumento de la resorción o resorción temprana.

15. INCOMPATIBILIDADES/COMPATIBILIDADES

No existen incompatibilidades farmacéuticas conocidas.

16. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO Y VIDA ÚTIL

Según la indicada en el envase. No utilizar después de la fecha de vencimiento o expiración.

Proteger de la humedad.

Manténgase fuera del alcance de los niños

**Mayor información disponible en el Departamento Médico de Sanofi, teléfono
2 2366 7000.**