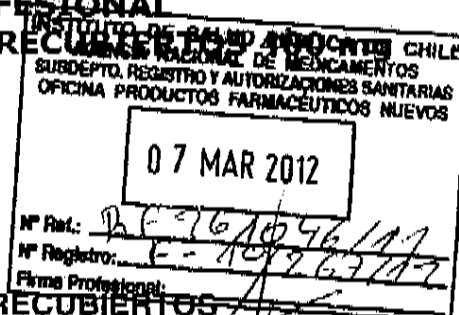


FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SEVELAMER CLORHIDRATO 400 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

**COMPOSICION****SEVELAMER CLORHIDRATO- 400 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Cada comprimido recubierto contiene:

Sevelamer clorhidrato 400,0 mg

Excipientes: Almidón de maíz, Povidona, Dióxido de silicio coloidal, Ácido esteárico, Hipromelosa, Macrogol, Talco.

SEVELAMER CLORHIDRATO- 800 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Cada comprimido recubierto contiene:

Sevelamer clorhidrato 800,0 mg

Excipientes: Almidón de maíz, Povidona, Dióxido de silicio coloidal, Ácido esteárico, Hipromelosa, Macrogol, Talco.

FARMACOLOGIA:

Los pacientes con enfermedad renal terminal retienen el fósforo y pueden desarrollar hiperfosfatemia. Las concentraciones altas de fósforo pueden precipitar el calcio sérico produciendo calcificación ectópica. Cuando el producto de las concentraciones séricas de calcio y fósforo ($Ca \times P$) excede los $55 \text{ mg}^2/\text{dl}^2$, aumenta el riesgo de que ocurra calcificación ectópica. La hiperfosfatemia juega un rol en el desarrollo del hiperparatiroidismo secundario en la insuficiencia renal. En los pacientes con insuficiencia renal crónica, el aumento de los niveles la hormona paratiroidea es característico. El aumento de los niveles de la hormona paratiroidea puede producir osteitis fibrosa, una enfermedad ósea. La disminución del fósforo sérico puede disminuir los niveles de la hormona paratiroidea.

Mecanismo de acción El Sevelamer clorhidrato, es un polímero de poli (alilamina clorhidrato) quelante no absorbible del fosfato, libre de aluminio y calcio. Contiene múltiples aminas separadas por un carbono del esqueleto del polímero. Estas aminas se protonan parcialmente en el intestino e interaccionan con las moléculas de fosfato (provenientes de los alimentos), mediante enlaces iónicos y de hidrógeno. Al capturar el fosfato en el tracto digestivo, el Sevelamer clorhidrato disminuye la concentración de fosfato en el suero.

En los ensayos clínicos se ha demostrado, la eficacia de Sevelamer clorhidrato para reducir el fósforo sérico en pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SEVELAMER CLORHIDRATO 400 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

Sevelamer clorhidrato disminuye la incidencia de episodios de hipercalcemia en comparación con pacientes que utilizan únicamente quelantes del fosfato con calcio, probablemente porque el producto en sí no contiene calcio. Durante un estudio con un año de seguimiento se demostró que los efectos en el fosfato y el calcio se mantenían.

Se ha demostrado en modelos experimentales con animales in vitro e in vivo que Sevelamer clorhidrato se une a los ácidos biliares. La captura de ácidos biliares mediante resinas de intercambio iónico es un método bien establecido para disminuir el colesterol sanguíneo. En ensayos clínicos, los niveles promedio de colesterol total y de LDL disminuyeron en un 15-31%. Este efecto se observa después de dos semanas y se mantiene a lo largo del tratamiento. Los triglicéridos, las HDL y la albúmina no se modificaron.

Investigadores demostraron que en pacientes hemodializados, el Sevelamer clorhidrato por sí solo no presenta un efecto clínicamente significativo ni consistente sobre la hormona paratiroidea intacta (iPTH) en suero. No obstante, en un estudio de 12 semanas de duración con pacientes en diálisis peritoneal, se observaron reducciones de la iPTH, similares a las producidas en los pacientes que recibían acetato de calcio. En pacientes con hiperparatiroidismo secundario, el Sevelamer clorhidrato debe emplearse en el contexto de un enfoque terapéutico múltiple, que podría incluir suplementos de calcio, 1,25 dihidroxi vitamina D3 o uno de sus análogos, para reducir los niveles de hormona paratiroidea intacta (iPTH).

Se ha demostrado que Sevelamer clorhidrato no presenta efectos adversos en el recambio óseo ni sobre la mineralización en comparación con el carbonato cálcico.

FARMACOCINETICA:

En un estudio farmacocinético, en 20 sujetos adultos sanos, en quienes se les administró Sevelamer clorhidrato no radiomarcado por 28 días consecutivos, seguido de la administración de ¹⁴C-Sevelamer clorhidrato en dosis única y luego Sevelamer clorhidrato no radiomarcado 3 veces al día, no se encontraron cantidades significativas del medicamento en sangre completa. En menos de 1/3 de los pacientes la dosis recuperada en orina fue 0,02% y en todos los sujetos, excepto en uno, se recuperó al menos el 90% de la dosis en las heces, dentro de 7 días (media 99,57%). La pequeña radioactividad recuperada en la orina probablemente se deba al marcador libre que pueda absorberse.

Por lo tanto, la absorción oral del Sevelamer clorhidrato es prácticamente nula.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SEVELAMER CLORHIDRATO 400 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

No existen datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal y se desconoce el grado de absorción que podría producirse en pacientes que presenten obstrucción intestinal o enfermedad inflamatoria intestinal.

INDICACIONES:

Indicado para el control de la hiperfosfatemia en pacientes adultos con insuficiencia renal crónica sometidos a tratamiento de hemodiálisis o diálisis peritoneal.

POSOLOGIA:

Vía de administración: Oral. Este medicamento se debe administrar junto con las comidas y el paciente se debe limitar a las dietas prescritas.

El Sevelamer clorhidrato 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 la enfermedad ósea renal.

Dosis habitual en adultos (mayores de 18 años de edad):

Dosis inicial: La dosis inicial recomendada de Sevelamer clorhidrato es de 2,4 ~~gramos~~, 3,6 ó 4,8 gramos al día (6 a 12 comprimidos de 400 mg o 3 a 6 comprimidos al día de 800 mg), en base a las necesidades clínicas y el nivel de fósforo sérico. Este medicamento se debe administrar dividido en 3 tomas diarias con cada comida.

La siguiente tabla resume las dosis iniciales de Sevelamer clorhidrato en pacientes que no están tomando un quelante de fosfato:

Nivel de Fósforo sérico en pacientes no tratados con quelantes del fosfato	Dosis inicial Sevelamer HCl 400 mg
> 5,5 mg/dl y < 7,5 mg/dl	2 comprimido 3 veces al día con las comidas
≥ 7,5 mg/dl y < 9,0 mg/dl	3 comprimidos 3 veces al día con las comidas
≥ 9,0 mg/dl	4 comprimidos 3 veces al día con las comidas

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SEVELAMER CLORHIDRATO 400 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

Nivel de Fósforo sérico en pacientes no tratados con quelantes del fosfato	Dosis inicial Sevelamer HCl 800 mg
> 5,5 mg/dl y < 7,5 mg/dl	1 comprimido 3 veces al día con las comidas
≥ 7,5 mg/dl y < 9,0 mg/dl	2 comprimidos 3 veces al día con las comidas
≥ 9,0 mg/dl	2 comprimidos 3 veces al día con las comidas

Para pacientes en tratamiento anterior con quelantes de fósforo, el Sevelamer clorhidrato debe administrarse gramo a gramo en base a la dosis del quelante utilizado, monitoreando los niveles de fósforo sérico para asegurarse que las dosis diarias sean óptimas.

La pauta de dosificación inicial para los pacientes dializados que cambien el calcio acetato por Sevelamer clorhidrato es la siguiente:

Dosis Acetato de Calcio 667 mg (comprimidos por comida)	Dosis inicial Sevelamer HCL 400 mg (comprimidos por comida)
1 comprimido	2 comprimidos
2 comprimidos	3 comprimidos
3 comprimidos	5 comprimidos

Dosis Acetato de Calcio 667 mg (comprimidos por comida)	Dosis inicial Sevelamer HCL 800 mg (comprimidos por comida)
1 comprimido	1 comprimido
2 comprimidos	2 comprimidos
3 comprimidos	3 comprimidos

Ajuste y mantención de la dosis en todos los pacientes tratados con Sevelamer clorhidrato:

Los niveles de fosfato sérico deben ser monitoreados y la dosis de Sevelamer clorhidrato debe ser ajustada en base a dichos niveles, con el objeto de disminuir el fosfato sérico a 5,5 mg/dl o menos. Según necesidad, la dosis puede ser aumentada o disminuida en un comprimido por comida a intervalos de dos semanas.

El fosfato sérico deberá ser controlado cada 2 ó 3 semanas hasta alcanzar un nivel estable. Una vez alcanzado, se deben monitorear de forma periódica.

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SEVELAMER CLORHIDRATO 400 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

La siguiente tabla proporciona una pauta para el ajuste de la dosis según la concentración sérica de fósforo obtenida:

Fósforo sérico (mg/dl)	Dosis Sevelamer HCl
> 5,5	Aumentar 1 comprimido por comida cada 2 semanas
3,5 a 5,5	Mantener la dosis actual.
< 3,5	Disminuir 1 comprimido por comida.

El rango de dosis puede variar entre 1 y 10 comprimidos de 400 mg por comida o 1 y 5 comprimidos de 800 mg. En un estudio clínico, de 1 año de duración, la dosis media real utilizada en la fase crónica fue de 7 gramos de Sevelamer clorhidrato. La dosis máxima de Sevelamer clorhidrato estudiada fue de 13 gramos.

Niños y adolescentes (menores de 18 años de edad):

No se ha determinado la seguridad y eficacia en niños y adolescentes (menores de 18 años de edad), por lo tanto, no se recomienda el uso en esta población.

Insuficiencia renal:

No se ha determinado la seguridad y eficacia de este medicamento en pacientes en etapa prediálisis. No se recomienda el uso de Sevelamer clorhidrato en este tipo de pacientes.

CONTRAINDICACIONES:

- Antecedentes de hipersensibilidad a Sevelamer clorhidrato o a cualquiera de los componentes de la formulación.
- Hipofosfatemia.
- Obstrucción intestinal.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Embarazo: No se ha determinado la seguridad de Sevelamer clorhidrato en mujeres embarazadas. En los estudios en animales no hubo evidencias de que el Sevelamer indujera toxicidad embrio-fetal.

No se ha estudiado el efecto de Sevelamer clorhidrato sobre la absorción de vitaminas y otros nutrientes en mujeres embarazadas. Los requerimientos de vitaminas y otros nutrientes están aumentados en el embarazo. En estudios

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SEVELAMER CLORHIDRATO 400 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg**

realizados en ratas, a las cuales se les administró Sevelamer clorhidrato durante la órgano génesis, la osificación ósea fetal fue irregular o se redujo, probablemente debido a la reducción de la absorción de la vitamina O liposoluble.

El Sevelamer clorhidrato sólo debe administrarse a mujeres embarazadas si es claramente necesario y tras una evaluación detenida de la relación riesgo / beneficio tanto para la madre como para el feto.

Lactancia: No se ha determinado la seguridad de Sevelamer clorhidrato en mujeres en período de lactancia. El Sevelamer clorhidrato sólo debe administrarse a mujeres que estén amamantando si es claramente necesario y tras una evaluación detenida de la relación riesgo / beneficio tanto para la madre como para el niño.

Pacientes pediátricos: No se ha establecido la seguridad y eficacia de Sevelamer clorhidrato en pacientes pediátricos ni adolescentes menores de 18 años de edad.

Pacientes geriátricos (mayores de 65 años de edad): Los estudios clínicos realizados con Sevelamer clorhidrato no han incluido suficiente cantidad de sujetos de 65 años de edad y mayores, con el fin de determinar si su respuesta es diferente a la de los sujetos más jóvenes.

En general, se recomienda precaución en la selección de la dosis de pacientes ancianos, comenzando en el extremo inferior del rango de dosis.

- No se ha estudiado la seguridad y eficacia de Sevelamer clorhidrato en pacientes con: trastornos de ingestión; enfermedad intestinal inflamatoria activa; trastornos de la motilidad gastrointestinal, incluyendo gastroparesia no tratada o grave; diverticulosis; retención del contenido gástrico y motilidad intestinal irregular o anormal; pacientes con antecedentes de cirugía gastrointestinal importante. Por lo tanto, se recomienda precaución cuando se administre este medicamento a pacientes con este tipo de trastornos.
- **Obstrucción intestinal e íleo/subíleo** En muy raras ocasiones se ha observado obstrucción intestinal e íleo/subíleo en pacientes en tratamiento con Sevelamer clorhidrato. El estreñimiento puede ser un síntoma precedente. Los pacientes que tengan estreñimiento mientras reciban tratamiento con Sevelamer clorhidrato, deberán ser controlados cuidadosamente.

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SEVELAMER CLORHIDRATO 400 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

Frente a la presencia de estreñimiento grave u otros síntomas gastrointestinales graves, se recomienda reevaluar el tratamiento con Sevelamer clorhidrato.

- **Vitaminas liposolubles** Dependiendo de la ingesta dietética y de la naturaleza de la insuficiencia renal terminal, los pacientes en diálisis podrían presentar niveles bajos de las vitaminas A, D, E Y K. No se puede descartar que Sevelamer clorhidrato pueda unir las vitaminas liposolubles que contienen los alimentos ingeridos. Por lo tanto, en los pacientes que no tomen estas vitaminas, debe considerarse el monitoreo de los niveles de las vitaminas A, D y E y la evaluación del estado de la vitamina K mediante la medición del tiempo de tromboplastina y deben instaurarse suplementos vitamínicos si es necesario. En los pacientes que se someten a diálisis peritoneal, se recomienda efectuar un monitoreo adicional de las vitaminas y ácido fólico, puesto que los niveles de las vitaminas A, D, E y K no se han determinado en los estudios realizados con estos pacientes.
- **Carencia de folato** No se dispone de suficiente información que permita descartar la posibilidad de deficiencia de folato durante el tratamiento a largo plazo con Sevelamer clorhidrato.
- **Hipocalcemia/hipercalcemia** Sevelamer clorhidrato no contiene calcio. Los pacientes con insuficiencia renal pueden desarrollar hipocalcemia o hipercalcemia. La concentración de calcio sérico debe ser monitoreada, del mismo modo que en el seguimiento normal de los pacientes en diálisis. En caso de hipocalcemia, administrar suplementos de calcio elemental.
- **Acidosis metabólica** Los pacientes con insuficiencia renal crónica están predispuestos a sufrir acidosis metabólica. Se ha informado un empeoramiento de la acidosis al cambiar otros quelantes del fósforo por el Sevelamer clorhidrato en una serie estudios en los que se observaron concentraciones menores de bicarbonato en los pacientes tratados con Sevelamer clorhidrato que en los pacientes tratados con quelantes que contenían calcio. Por lo anterior, se recomienda monitorear estrechamente las concentraciones séricas de bicarbonato.
- **Peritonitis** Los pacientes en tratamiento con diálisis están sujetos a ciertos riesgos de infección específicos de la modalidad de la diálisis usada. La peritonitis es una complicación conocida en los pacientes que reciben diálisis peritoneal. Como se han notificado casos de peritonitis en pacientes

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SEVELAMER CLORHIDRATO 400 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg**

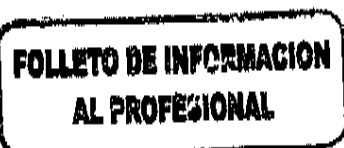
en tratamiento con Sevelamer clorhidrato, éstos deben ser monitoreados detenidamente para asegurarse de usar la técnica aséptica adecuada y reconocer y tratar sin demora cualquier signo y síntoma asociado a la peritonitis.

- Medicamentos antiarrítmicos y anticonvulsivantes Se recomienda precaución al prescribir Sevelamer clorhidrato a pacientes que también toman medicamentos antiarrítmicos y anticonvulsivantes (ver interacciones).
- Hipotiroidismo Se recomienda un monitoreo estrecho de los pacientes con hipotiroidismo a quienes se coadministre Sevelamer clorhidrato y levotiroxina (ver interacciones).
- Hiperparatiroidismo El Sevelamer clorhidrato por sí solo no está indicado para el control del hiperparatiroidismo. En pacientes con hiperparatiroidismo secundario, Sevelamer clorhidrato debe utilizarse en el contexto de un enfoque terapéutico múltiple, que podría incluir suplementos de calcio, 1,25-dihidroxi vitamina D o uno de sus análogos, para disminuir los niveles de la hormona paratiroidea intacta (iPTH).
- Cloruro sérico El cloruro sérico puede aumentar durante el tratamiento con Sevelamer clorhidrato, debido a que el cloruro puede intercambiarse con fósforo en el lumen intestinal. Aunque en los estudios clínicos no se ha observado un aumento clínicamente significativo en los niveles de cloruro sérico, éste debe ser controlado, como se hace en el seguimiento rutinario de un paciente dializado.
- Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria: No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria.

INTERACCIONES:

No se han realizado estudios de interacciones en pacientes dializados.

En estudios de interacciones en voluntarios sanos, Sevelamer clorhidrato no tuvo ningún efecto en la biodisponibilidad de digoxina, warfarina, enalapril o metoprolol.



FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SEVELAMER CLORHIDRATO 400 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg

Tampoco, se alteró la absorción de hierro cuando se administró conjuntamente con Sevelamer clorhidrato.

La biodisponibilidad de ciprofloxacino disminuyó en aproximadamente un 50% al ser administrado junto con Sevelamer clorhidrato en un estudio de dosis única. En consecuencia, este medicamento no se debe tomar simultáneamente con ciprofloxacino.

Los pacientes que toman medicamentos antiarrítmicos para el control de las arritmias y medicamentos anticonvulsivantes para el control de los trastornos convulsivos fueron excluidos de los ensayos clínicos. Hay que tener precaución al prescribir Sevelamer clorhidrato a pacientes que también toman estos medicamentos.

Durante la experiencia posterior a la comercialización se han notificado casos muy raros de aumento de los niveles de TSH en los pacientes a quienes se les administraron concomitantemente Sevelamer clorhidrato y levotiroxina. Por lo tanto, se recomienda el monitoreo detenido de los niveles de TSH en pacientes que reciben ambos medicamentos.

En pacientes trasplantados, se han notificado niveles reducidos de ciclosporina, micofenolato mofetilo y tacrolimus cuando se administra concomitantemente con Sevelamer, sin consecuencia clínica alguna (p. ej., rechazo del injerto). La posibilidad de interacción no puede ser excluida, por lo que un estricto monitoreo de las concentraciones sanguíneas de micofenolato mofetilo, ciclosporina y tacrolimus debe considerarse, tanto durante su utilización combinada como tras su retirada.

Sevelamer clorhidrato 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 debe administrarse al menos una hora antes o tres horas después de Sevelamer clorhidrato, o el médico debe considerar el monitoreo de los niveles sanguíneos.

REACCIONES ADVERSAS:

En varios estudios paralelos en los que participaron 244 pacientes en hemodiálisis, con una duración de tratamiento de hasta 54 semanas y, 97 pacientes en diálisis peritoneal, con una duración del tratamiento de 12 semanas, las reacciones adversas que se produjeron con una mayor frecuencia (2: 5% de pacientes), posible o probablemente relacionadas con

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SEVELAMER CLORHIDRATO 400 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg**

Sevelamer clorhidrato, fueron todos trastornos gastrointestinales. Las reacciones adversas extraídas de estos estudios (299 pacientes) y de los ensayos clínicos no controlados (384 pacientes) se muestran a continuación clasificados por su frecuencia.

El índice de notificación está clasificado como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$), desconocidas (no se puede calcular a partir de los datos disponibles).

Trastornos gastrointestinales:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$): Náuseas, vómitos.

Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): Diarrea, dispepsia, flatulencia, dolor abdominal, estreñimiento.

Experiencia después de la comercialización:

Se han notificado casos de prurito, erupción, dolor abdominal, obstrucción intestinal, íleo/subíleo y perforación intestinal.

SOBREDOSIS:

No se han informado casos de sobredosis.

Sevelamer clorhidrato se ha administrado a voluntarios sanos normales en dosis de hasta 14 gramos al día durante 8 días, sin que se observen reacciones adversas.

También se ha administrado a pacientes dializados en dosis de hasta 13 gramos al día.

No hay reportes de sobredosis con Sevelamer. Debido a que el Sevelamer clorhidrato no se absorbe, el riesgo de toxicidad sistémica es bajo.

PRESENTACION:

Envases con xxx comprimidos recubiertos.

ALMACENAMIENTO:

Almacenar en un lugar fresco y seco (a no más de 25°C) y fuera del alcance de los niños.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SEVELAMER CLÓRHIDRATO 400 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 400 mg**

BIBLIOGRAFÍA

EMA, The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Comité de Especialidades Farmacéuticas, Informe europeo público de evaluación (EPAR), Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto y Prospecto, RENAGEL (Sevelamer hydrochloride), Autorised 28/01/2000.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000254/WC500052257.pdf

FDA, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Drugs@FDA, Approved Drug Products, Label Information, RENAGEL (Sevelamer hydrochloride), Approved on 1910ct/2007.
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/021179s020lbl.pdf

"AHFS Drug Information", Gerald K. McEvoy, Eds. The American Society of Health System Pharmacists, Inc., Bethesda, U.S.A., 2008, Sevelamer Hydrochloride, p. 2743 2744, Selected Revisions November 2006.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

