

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Renvela 2,4 g polvo para suspensión oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA Cada sobre contiene 2,4 g de carbonato de sevelámero. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA Polvo para suspensión oral. Polvo amarillo pálido.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas Renvela está indicado para el control de la hiperfosfatemia en pacientes adultos que reciben hemodiálisis o diálisis peritoneal. Renvela 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 $\geq 1,78$ mmol/l. Renvela 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. Renvela se debe utilizar en el contexto de un enfoque terapéutico múltiple, que podría incluir suplementos de calcio, 1,25di-hidroxi vitamina D₃o 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 basada en las necesidades clínicas y el nivel de fósforo sérico. Renvela 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(> de 6 años con un área de superficie corporal (BSA) $>0,75$ m²) La dosis inicial de carbonato de sevelámero recomendada para niños es entre 2,4 y 4,8 g al día basado en el BSA del paciente. Renvela 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 o 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 hidrocóloro de sevelámero o calcio), Renvela 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 los niveles séricos 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. 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 (> de 6 años con BSA > 0,75m²) Para pacientes pediátricos, los niveles de fósforo sérico se deben 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 el BSA (m²)

BSA (m ²)	Dosis inicial	Aumentos de ajuste / disminuciones
>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 RenVela 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 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. RenVela 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 100gramos/120 ml) y tomarlo en los siguientes 30 minutos. No calentar RenVela polvo (por ejemplo, en el microondas), ni añadirlo a líquidos o alimentos calientes. Si se debe administrar dosis de 0,4 g, por favor utilice la presentación de 0,8 g polvo con 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 del carbonato de sevelámero en pacientes adultos con enfermedad renal crónica que no están en diálisis con un valor de fósforo sérico < 1,78 mmol/l. Por lo tanto, no está recomendado actualmente para el uso en estos pacientes. No se ha establecido la eficacia y seguridad del carbonato de sevelámero en pacientes con los siguientes trastornos: disfagia trastornos de ingestión 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 RenVela 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 RenVela. **Obstrucción intestinal e íleo/subíleo** En muy raras ocasiones se han observado obstrucción intestinal e íleo/ subíleo en pacientes durante el tratamiento con hidrocloreuro 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 RenVela. 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 las vitaminas séricas 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 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. El 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, 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 de 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. Se recomienda una monitorización estrecha de los pacientes con hipotiroidismo a quienes se coadministra 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, el carbonato de sevelámero debe ser utilizado en el contexto de un enfoque terapéutico múltiple, que podría incluir calcio en forma de suplementos, 1,25di-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. Excipientes Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por sobre; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

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 el 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, el 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 Renvela, y se debe considerar realizar 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 Renvela. Se debe controlar el nivel en suero de fosfato y, en consecuencia, ajustarse la dosis de Renvela. 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 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 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.

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 sevelámero reduce la absorción de varias vitaminas, incluido el ácido fólico (ver las 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 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 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 muestran 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 ($\geq 5\%$ 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 hidrocioruro) 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 hidrocioruro de sevelámero y 245 con carbonato de sevelámero), 97 pacientes con diálisis peritoneal con una duración de tratamiento de 12 semanas (todos tratados con hidrocioruro 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 hidrocioruro 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 poscomercialización incluidas 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 se puede estimar con los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Muy raras	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 , necrosis 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 postcomercialización1Ver 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 nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). **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 farmacod- inámicas Grupo farmacoterapéutico: Todos los otros productos terapéuticos, fármacos para el tratamiento de la hiperpotasemia e hiperfosfatemia. Código ATC: V03A E02. Mecanismo de acción Renvela 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 parcialmente 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 fosfato en suero. La monitorización regular de los niveles de fósforo sérico siempre es necesaria durante la administración de un quelante del fósforo. Eficacia clínica y seguridad En dos ensayos clínicos aleatorizados, cruzados, se ha mostrado que el carbonato de sevelámero, tanto en comprimidos como en polvo, administrado tres veces al día es equivalente terapéuticamente al hidrocloreuro de sevelámero y, por lo tanto, eficaz para controlar el fósforo sérico en pacientes con ERC 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 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 hidrocloreto de sevelámero 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 comparado con pacientes que recibieron acetato de calcio. 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, 1,25di-hidroxi vitamina D₃o uno de sus análogos para bajar los niveles de la iPTH. 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 comparado con pacientes que usan quelantes de fósforo 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 hidrocloreto 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) 6 meses, brazo único, abierto, con período de ajuste de dosis (DTP, por sus siglas en inglés). 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 m² a 2,4 m²). 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 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 hidrocloreto 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 no muestran que haya riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas o genotoxicidad. Se llevaron a cabo estudios de carcinogénesis con hidrocloreto 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 de los ensayos clínicos 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 de los ensayos clínicos). En una prueba citogenética en mamíferos in vitro con activación metabólica, el hidrocloreto de sevelámero causó un aumento estadísticamente significativo en el número de aberraciones cromosómicas estructurales. El hidrocloreto de sevelámero no fue mutagénico en el análisis 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 hidrocloreto 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 hidrocloreto 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** Alginato de propilenglicol (E405) Sabor a Crema cítrica Cloruro de sodio Sucralosa Óxido de hierro amarillo (E172) **6.2 Incompatibilidades** No procede. **6.3 Periodo de validez** 3 años. Después de la reconstitución La suspensión oral reconstituida se debe administrar en un plazo de 30 minutos. Desechar el sobre 24 horas después de su apertura. **6.4 Precauciones especiales de conservación** El medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase** Sobre de copolímero de etileno y ácido metacrílico, poliéster, LDPE (por sus siglas en inglés) y laminado de aluminio, con un precinto térmico. Cada sobre contiene 2,4 g de carbonato de sevelámero. Cada caja contiene 60 ó 90 sobres. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases. **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 amarillo pálido y tiene sabor a cítricos. El polvo también se puede mezclar con bebidas frías o alimentos sin calentar (ver sección 4.2). El polvo no se debe calentar (por ejemplo, en el microondas). 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** Genzyme Europe B.V. Paasheuvelweg 25 1105 BP Amsterdam Países Bajos **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** EU/1/09/521/006 EU/1/09/521/007 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** Fecha

de la primera autorización: 10/junio/2009 Fecha de la última renovación: 20 febrero 2019 **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO** Enero2020 La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>

NOMBRE DEL MEDICAMENTO Renvela 800 mg comprimidos recubiertos con película **1. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Cada comprimido contiene 800 mg de carbonato de sevelámero. Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1. **2. FORMA FARMACÉUTICA** Comprimido recubierto con película (comprimido). Los comprimidos de color blanco a blanquecino llevan impreso “REN- VELA 800” por una cara. **3. DATOS CLÍNICOS 3.1 Indicaciones terapéuticas** Renvela está indicado para el control de la hiperfosfatemia en pacientes adultos que reciben hemodiálisis o diálisis peritoneal. Renvela 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 $\geq 1,78$ mmol/l. Renvela se debe utilizar en el contexto de un enfoque terapéutico múltiple, que podría incluir suplementos de calcio, 1,25di-hidroxi vitamina D₃o uno de sus análogos para controlar el desarrollo de la enfermedad ósea renal. **3.2 Posología y forma de administración** Posología Dosis inicial La dosis inicial recomendada de carbonato de sevelámero es de 2,4 g o 4,8 g al día basada en las necesidades clínicas y el nivel de fósforo sérico. Renvela 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” Para pacientes en tratamiento previo con quelantes del fósforo (que contienen hidrocloreuro de sevelámero o calcio), Renvela 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 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 cumplir con 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 seguridad y eficacia de Renvela 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 m². No hay datos disponibles. Se ha establecido la seguridad y eficacia de Renvela en niños mayores de 6 años y un BSA > 0.75 m². Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.1. Para pacientes pediátricos se debe administrar la suspensión oral, la administración en comprimidos no es apropiada para esta población. Forma de administración Vía oral. Los comprimidos se deben tragar intactos y no se deben triturar, masticar ni fragmentar antes de su administración. Renvela se debe tomar con alimentos y no con el estómago vacío. **3.3 Contraindicaciones** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Hipofosfatemia. Obstrucción intestinal. **3.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo** No se ha establecido la seguridad y eficacia del 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, no está recomendado actualmente para el uso en estos pacientes. No se ha establecido la eficacia y seguridad del 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 Renvela 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 Renvela. Obstrucción intestinal e íleo/subíleo En muy raras ocasiones se han observado obstrucción intestinal e íleo/subíleo en pacientes durante el tratamiento con hidrócloruro 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 Renvela. 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 las vitaminas séricas 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. El 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, 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. Dificultades para tragar y asfixia Se han notificado casos poco frecuentes de dificultad para tragar el comprimido de Renvela. 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). 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, 1,25di-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. Excipientes Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3.5 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 el 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, el 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 Renvela, y se debe considerar realizar 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 Renvela. Se debe controlar el nivel en suero de fosfato y, en consecuencia, ajustarse la dosis de Renvela.

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 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 hidrocloreto 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.

3.6 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 sevelámero reduce la absorción de varias vitaminas, incluido el ácido fólico (ver las 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 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 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 muestran 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.

3.7 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.

3.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad Las reacciones adversas que se produjeron con más frecuencia ($\geq 5\%$ 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 poscomercialización incluidas 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 se puede estimar con los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Muy raras	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} , necrosis 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 poscomercialización 1Ver 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 nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

3.9 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. **4.**

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

4.1 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 Renvela 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 parcialmente 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 fosfato en suero. La monitorización regular de los niveles de fósforo sérico siempre es necesaria durante la administración de un quelante del fósforo. Eficacia clínica y seguridad En dos ensayos clínicos aleatorizados, cruzados, se ha mostrado que el carbonato de sevelámero, tanto en comprimidos como en polvo, administrado tres veces al día es equivalente terapéuticamente al hidrocloreuro de sevelámero y, por lo tanto, eficaz para controlar el fósforo sérico en 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 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

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 $1,6 \pm 0,5$ mmol/l para el carbonato de sevelámero en polvo y de $1,7 \pm 0,4$ 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 comparado con pacientes que recibieron acetato de calcio. 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, 1,25di-hidroxi vitamina D₃o uno de sus análogos para bajar los niveles de la iPTH. 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 comparado con pacientes que usan quelantes de fósforo 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 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) 6 meses, brazo único, abierto, con período de ajuste de dosis (DTP, por sus siglas en inglés). 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 m² a 2,4 m²). 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 periodo 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 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. **4.2 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). **4.3 Datos preclínicos sobre seguridad** Los datos de los estudios no clínicos con sevelámero no muestran que haya 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 de carcinogénesis 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, 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 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 BSA relativa).

5. DATOS FARMACÉUTICOS

5.1 Lista de excipientes Núcleo del comprimido: Celulosa microcristalina Cloruro de sodio Estearato de zinc Recubrimiento con película: Hipromelosa (E464) Monoglicéridos diacetilados Tinta de impresión: Óxido de hierro negro (E172) Propilenglicol Alcohol isopropílico Hipromelosa (E464)

5.2 Incompatibilidades No procede.

5.3 Periodo de validez 3 años **5.4 Precauciones especiales de conservación** Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad. Este medicamento no requiere condiciones especiales de temperatura de conservación. **5.5 Naturaleza y**

contenido del envase Frascos de HDPE (por sus siglas en inglés) con un tapón de polipropileno y un precinto de inducción de aluminio. Cada frasco contiene 30 comprimidos o 180 comprimidos. Envases de 1 frasco de 30 ó 180 comprimidos (sin estuche exterior) y envase múltiple con 180 comprimidos (6 frascos de 30). Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

5.6 Precauciones especiales de eliminación 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.

6. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN Genzyme Europe B.V. Paasheuvelweg 25 1105 BP Amsterdam Países Bajos

7. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EU/1/09/521/001 EU/1/09/521/002 EU/1/09/521/003

8. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN Fecha de la primera autorización 10 junio 2009 Fecha de la última renovación: 20 febrero 2019

9. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO Enero 2020 La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>