

Część VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Sevelamer carbonate Sandoz, przeznaczone do publicznej wiadomości

Część VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Hiperfosfatemia (zwiększone stężenie fosforu we krwi) i choroba kości u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (ang. chronic kidney disease, CKD)

Przewlekłą chorobę nerek stwierdza się u około 10% Europejczyków [ERA-EDTA, 2016] i u 26 milionów dorosłych Amerykanów [Kidney, 2016].

Hiperfosfatemia jest główną przyczyną zgonów u pacjentów z CKD. Badania wykazały, że istnieje zwiększone ryzyko zgonu, jeśli stężenie fosforanów we krwi u pacjentów z CKD niepoddawanych dializie (proces oczyszczania krwi u pacjentów z niewydolnością nerek) wynosi $>3,5$ mg/dl oraz że zwiększa się o 27%, jeśli stężenie to u pacjentów długotrwale dializowanych wynosi $>6,5$ mg/dl [Askar AM, 2015]. W późniejszych stadiach choroby nerek można obserwować bóle kości i mięśni, osłabienie i złamania kości, a także niekiedy jałową martwicę kości (obumieranie tkanki kostnej wskutek niedokrwienia). Częstość złamań kości u pacjentów z CKD jest bardzo duża – dwukrotnie większa niż u osób bez CKD. W ciężkich postaciach CKD może dojść do rozwoju guza olbrzymiokomórkowego kości [Pavlovic D, 2015].

Część VI.2.2 Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia

Systematyczny przegląd i metaanaliza 51 randomizowanych badań porównujących sewelamer lub lantan z innymi substancjami wiążącymi fosfor u pacjentów z CKD wykazały, że stosowanie sewelameru wiązało się z nieznaczącym zmniejszeniem śmiertelności oraz z istotnie mniejszym wskaźnikiem hospitalizacji oraz przypadków hiperkalcemii w porównaniu z substancjami wiążącymi fosfor zawierającymi wapń. Kliniczne znaczenie tych zmian jest jednak nieznane, gdyż nie opisano odpowiednich skutków klinicznych [Habbous S, 2016].

W przeglądzie 28 randomizowanych badań klinicznych porównywano wpływ dostępnych substancji wiążących fosforany na istotne skutki leczenia dla pacjentów ze związanymi z CKD zaburzeniami gospodarki mineralnej i kości. Większą śmiertelność obserwowano podczas stosowania wapnia niż sewelameru (dowody umiarkowanej jakości) albo innych substancji wiążących fosforany niezawierających wapnia (dowody umiarkowanej jakości). Analiza wyników różnych badań (metaanaliza) wykazała, że nie ma różnicy w ilości zgonów z powodu powikłań sercowo-naczyniowych po zastosowaniu wapnia lub substancji wiążących fosforany niezawierających wapnia (dowody niskiej jakości) [Sekercioglu N, 2016].

W przekrojowym, obserwacyjnym badaniu z udziałem 151 pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek wymagających dializ wykazano, że u pacjentów otrzymujących sewelamer stężenie magnezu w surowicy było znacząco większe, a ryzyko hipomagnezemia mniejsze niż u pacjentów, którzy nie otrzymywali sewelameru. Wśród pacjentów z prawidłowym stężeniem magnezu w surowicy większy był odsetek pacjentów otrzymujących sewelamer, zaś wśród pacjentów z hipomagnezemią więcej było pacjentów otrzymujących inhibitory pompy protonowej (PPI). W modelu wieloczynnikowym (uwzględniającym stosowanie PPI) stosowanie sewelameru węglanu stanowiło niezależny czynnik ochronny dla hipomagnezemia [Rosa-Diez G, 2016].

W analizie wyników z 77 randomizowanych badań u pacjentów z CKD porównywano wpływ sewelameru, lantanu, żelaza, wapnia, kolestylanu, biksalomeru, kwasu nikotynowego i magnezu na śmiertelność. W porównaniu z wapniem, sewelamer zmniejszał śmiertelność ze wszystkich przyczyn, podczas gdy skutki stosowania lantanu, żelaza i kolestylanu nie były znaczące. Wszystkie substancje wiążące fosforany zmniejszały stężenie fosforu w surowicy silniej niż placebo, a leczenie żelazem okazało się najlepsze. Ponadto stosowanie sewelameru i lantanu wiązało się ze znacząco mniejszym ryzykiem hiperkalcemii niż podawanie wapnia [Palmer SC, 2016].

W metaanalizie 31 randomizowanych badań klinicznych oceniano wpływ sewelameru na uwapnienie układu sercowo-naczyniowego, śmiertelność sercowo-naczyniową, śmiertelność ze wszystkich przyczyn i liczbę hospitalizacji u pacjentów poddawanych dializie. W porównaniu z zawierającymi wapń substancjami wiążącymi fosforany leczenie sewelamerem powodowało mniejsze redukcje stężenia fosforu w surowicy i mniejszą częstość hiperkalcemii. Zaobserwowano znaczące różnice w wartości wskaźnika uwapnienia tętnicy wieńcowej i wskaźnika uwapnienia aorty po zastosowaniu sewelameru i substancjami wiążącymi fosforany zawierającymi wapń. Nie było istotnej różnicy w liczbie hospitalizacji, śmiertelności ze wszystkich przyczyn i śmiertelności sercowo-naczyniowej [Wang C, 2015].

Przeprowadzono badanie u 79 pacjentów poddawanych hemodializie (proces oczyszczania krwi pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, z wykorzystaniem zewnętrznych filtrów), którym przydzielono losowo do grupy otrzymującej przez 8 tygodni albo sewelameru węglan, albo sewelameru chlorowodorek, a następnie zamieniono grupy na kolejne 8 tygodni. Stwierdzono, że oba leki w równoważnym stopniu kontrolowały stężenie fosforu w surowicy. Badanie to wykazało również przewagę sewelameru węglanu nad sewelameru chlorowodorkiem w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów poddawanych hemodializie [Delmez J, 2007].

Podobne badanie przeprowadzono u 31 pacjentów poddawanych hemodializie, którym przydzielono losowo do grupy otrzymującej przez 4 tygodnie tabletki zawierające sewelameru węglan albo sewelameru chlorowodorek, a następnie zamieniono grupy na kolejne 4 tygodni. Wykazano, że oba leki w równoważnym stopniu kontrolują stężenie fosforu w surowicy [Fan S, 2009].

Inne badanie trwające 8 tygodni, z udziałem 49 niedializowanych pacjentów z hiperfosfatemią (stężenie fosforu we krwi $\geq 5,5$ mg/dl) wykazało, że stosowanie sewelameru węglanu powodowało znaczące zmniejszenie stężenia fosforu w surowicy. Główną miarą skuteczności był stopień zmniejszenia tego stężenia na koniec leczenia. U co najmniej 70% pacjentów udało się uzyskać stężenie fosforu we krwi w granicach zalecanych dla pacjentów z CKD [Ketteler M, 2008].

Część VI.2.3 Niewiadome związane z korzyściami z leczenia

Nie ustalono skuteczności sewelameru węglanu u niepoddawanych dializie dorosłych pacjentów z CKD, ze stężeniem fosforu w surowicy $< 1,78$ mmol/l. Dlatego obecnie nie zaleca się jego stosowania u tych pacjentów.

Nie ustalono skuteczności sewelameru węglanu u dzieci w wieku < 18 lat.

Nie ustalono skuteczności sewelameru węglanu u pacjentów z następującymi zaburzeniami:

- dysfagia (trudności w połykaniu lub dyskomfort podczas połykania);
- zaburzenia połykania;
- ciężkie zaburzenia motoryki przewodu pokarmowego (układ w organizmie odpowiedzialny za trawienie pokarmu, sięgający od jamy ustnej do odbytu), w tym nieleczone lub ciężka gastropareza (stan, w którym niemożliwe jest opróżnienie żołądka ze względu na uszkodzenie nerwów), zatrzymanie treści żołądkowej i nieprawidłowa lub nieregularna perystaltyka jelit;
- choroba zapalna jelit;
- poważna operacja w obrębie przewodu pokarmowego.

Dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania sewelameru węglanu u tych pacjentów.

Część VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania

Istotne zidentyfikowane ryzyko

Ryzyko	Dostępne informacje	Możliwość zapobiegania
Perforacja ściany jelita, zaparcie i brak motoryki jelit, co prowadzi do zastoju w jelitach (Perforacja jelit, zaparcie i niedrożność jelit)	<p>Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności sewelameru węglanu u pacjentów z poważnymi zaburzeniami motoryki jelit i zapaleniem jelita.</p> <p>Działaniami niepożądanymi sewelameru węglanu, które występują bardzo często (u więcej niż 1 na 10 osób), są zaparcie i ból w nadbrzuszu, a występującymi często (u 1 na 10 osób) są ból brzucha, niestrawność i wzdęcia.</p> <p>Podczas stosowania klinicznego zgłaszano przypadki spowolnienia motoryki (ruchu) jelit lub zatkania jelit oraz perforacji jelit.</p>	<p>Należy zachować ostrożność podczas stosowania sewelameru węglanu u pacjentów z poważnymi zaburzeniami motoryki jelit i zapaleniem jelita.</p> <p>Ponieważ zaparcie może być wczesnym objawem zatkania (niedrożności) jelit, należy poinformować o tym lekarza lub farmaceutę.</p> <p>Należy niezwłocznie poinformować lekarza w przypadku wystąpienia nowych oznak lub objawów zaburzeń dotyczących okolicy brzucha, obrzęku, bólu, wrażliwości lub napięcia brzucha, zaparcia, gorączki, dreszczy, nudności lub wymiotów. Pacjent będzie objęty ściślejszą obserwacją w celu wykrycia niskiego stężenia witaminy A, D, E i K oraz kwasu foliowego.</p>

Istotne potencjalne zagrożenia

Ryzyko	Dostępne dane
Wywołane przez lek ciężkie zaburzenia przewodzenia pokarmowego związane z obecnością kryształów sewelameru.	<p>Nie należy stosować sewelameru węglanu u pacjentów z niedrożnością jelit (niedrożność jelita cienkiego lub grubego, która uniemożliwia prawidłowy pasaż produktów trawienia przez jelita).</p> <p>W każdym z wymienionych przypadków, przed rozpoczęciem przyjmowania sewelameru węglanu należy zwrócić się do lekarza:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ zaburzenia połykania▪ zaburzenia motoryki (ruchu) żołądka i jelit;▪ częste wymioty;▪ czynne zapalenie jelit;▪ poważna operacja chirurgiczna żołądka lub jelit <p>U pacjenta może rozwinąć się zapalenie otrzewnej (zakażenie płynu w jamie brzusznej) związane z zabiegami dializy otrzewnowej (proces usuwania wody i szkodliwych produktów metabolizmu z krwi poprzez otrzewną [błona wyściełająca wnętrze jamy brzusznej], która działa jak naturalny filtr). Ryzyko można zmniejszyć przez ścisłe przestrzeganie zasad jałowości podczas zmiany worków w celu uniknięcia zanieczyszczenia drobnoustrojami. Należy niezwłocznie poinformować lekarza, jeśli u pacjenta wystąpią nowe oznaki lub objawy zaburzeń</p>

	<p>dotyczących okolicy brzucha, obrzęku, bólu, wrażliwości lub napięcia brzucha, zaparcia (utrudnionego opróżniania jelit, zazwyczaj na skutek bardzo twardego kału), gorączki, dreszczy, nudności lub wymiotów.</p> <p>Podczas leczenia sewelameru węglanem bardzo często (u więcej niż 1 na 10 osób) obserwuje się wymioty, zaparcie, ból w nadbrzuszu i nudności, a często (u 1 na 10 osób) występuje biegunka, ból brzucha, niestrawność i wzdęcia.</p> <p>Podczas stosowania klinicznego zgłaszano przypadki spowolnienia motoryki (ruchu) jelit lub zatkania jelit albo perforacji jelit (przedziurawienia ściany jelita). Ponieważ zaparcie może być wczesnym objawem zatkania (niedrożności) jelit, należy poinformować o tym lekarza lub farmaceutę.</p>
<p>Reakcje alergiczne, w tym obrzęk tkanki podskórnej i ciężka, zagrażająca życiu reakcja uczuleniowa u pacjentów leczonych sewelameru węglanem (Reakcje nadwrażliwości, w tym obrzęk naczynioruchowy i reakcje anafilaktyczne u pacjentów leczonych sewelameru węglanem)</p>	<p>Nie należy przyjmować sewelameru węglanu w przypadku uczulenia na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą tego leku.</p> <p>Podczas stosowania klinicznego zgłaszano występowania świądu i wysypki.</p>
<p>Trudności w połykaniu tabletek</p>	<p>Przed zastosowaniem sewelameru węglanu należy poinformować lekarza, jeśli pacjent ma zaburzenia połykania, takie jak trudności w połykaniu lub podczas połykania odczuwa dyskomfort. U takich pacjentów konieczne jest zachowanie ostrożności.</p> <p>Tabletki należy połykać w całości, bez kruszenia, żucia lub przełamywania na części.</p> <p>Dla pacjentów z trudnościami w połykaniu sewelameru węglan dostępny jest również w postaci proszku do sporządzania zawiesiny doustnej.</p>
<p>Wywołane przez lek małe stężenie witamin we krwi (Niedobór witamin)</p>	<p>Sewelamer zmniejsza wchłanianie różnych witamin, w tym kwasu foliowego. Wiąże również kwasy żółciowe, zaburzając w ten sposób wchłanianie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach, takich jak witamina A, D, E i K (witamina, która wspomaga wytwarzanie i utrzymanie nowych komórek oraz pozwala zapobiegać zmianom w DNA, co mogłoby prowadzić do rozwoju raka).</p> <p>Ze względu na chorobę nerek lub leczenie dializami, u pacjenta może wystąpić:</p> <ul style="list-style-type: none"> • małe stężenie witaminy D we krwi. W związku z tym lekarz może badać stężenie witaminy D we krwi i w razie konieczności przepisać dodatkowy preparat z witaminą D. Jeśli pacjent nie przyjmuje uzupełniającego preparatu wielowitaminowego, może u niego dojść również do obniżenia stężeń witamin A, E, K i kwasu foliowego. Dlatego lekarz może badać stężenia tych witamin i w razie potrzeby przepisać pacjentowi uzupełniający preparat witaminowy.

	<p>Brak danych na temat stosowania sewelameru u kobiet w ciąży. Wykazano, że sewelameru węglan zmniejsza wchłanianie niektórych witamin, w tym kwasu foliowego.</p>
<p>Interakcja sewelameru węglanu z lekami stosowanymi w leczeniu małego stężenia hormonu tarczycy (lewotyroksyny) we krwi, antybiotykami, lekami hamującymi czynność układu odpornościowego (immunosupresantami), lekami stosowanymi w leczeniu zaburzeń rytmu serca (arytmii), lekami przeciwpadaczkowymi i lekami stosowanymi w leczeniu zakażeń grzybiczych (w tym drożdżami) (Interakcja z lewotyroksyną, cyprofloksacyną, immunosupresantami, lekami przeciwwarytmicznymi, przeciwdrgawkowymi i przeciwgrzybiczymi)</p>	<p>Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Niedobór hormonu tarczycy może niezbyt często występować u niektórych pacjentów stosujących sewelameru węglan i lewotyroksynę. W związku z tym lekarz może dokładniej badać stężenie hormonu tyreotropowego (TSH) we krwi pacjenta.</p> <p>Nie należy przyjmować jednocześnie sewelameru węglanu i cyprofloksacyny (antybiotyk).</p> <p>Lekarz udzieli porady, jeśli pacjent stosuje takie leki, jak cyklosporyna, mykofenolan mofetylu i takrolimus (leki stosowane w hamowaniu układu odpornościowego), gdyż sewelameru węglan może osłabiać ich działanie.</p> <p>Przed przyjęciem leków stosowanych w leczeniu zaburzeń rytmu serca lub w leczeniu padaczki należy skonsultować się z lekarzem.</p>
<p>Stosowanie sewelameru węglanu w niezatwierdzonych wskazaniach u pacjentów w wieku poniżej 18 lat (Stosowanie <i>off-label</i> u pacjentów w wieku poniżej 18 lat)</p>	<p>Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności sewelameru węglanu u dzieci (w wieku poniżej 18 lat), dlatego nie zaleca się jego stosowania w tej grupie wiekowej.</p> <p>Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.</p>

Brakujące informacje

Ryzyko	Dostępne dane
<p>Stosowanie w okresie ciąży i karmienia piersią</p>	<p>Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku. Nie wiadomo, czy sewelameru węglan ma jakikolwiek wpływ na nienarodzone dzieci. Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjentka chce karmić dziecko piersią. Nie wiadomo, czy sewelameru węglan przenika do mleka kobiet i wpływa na karmione dziecko.</p> <p>Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.</p>
<p>Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności</p>	<p>Obecnie nie są dostępne odpowiednie dane dotyczące stosowania sewelameru węglanu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby</p>

wątroby i u pacjentów ze zmniejszoną odpornością.
zmniejszoną odpornością

Część VI.2.5 Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń

Wszystkie leki posiadają charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), w której zawarte są szczegółowe informacje przeznaczone dla lekarzy, farmaceutów i innych fachowych pracowników służby zdrowia, i dotyczące stosowania leku, zagrożeń i zaleceń w celu ich zminimalizowania. Skróconą wersję ChPL w potocznym języku stanowi ulotka dla pacjenta. Informacje przedstawione w obu dokumentach uznaje się za rutynowe sposoby minimalizacji ryzyka.

Dla tego leku nie wdrożono dodatkowych metod minimalizacji ryzyka.

Część VI.2.6 Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu

Nie ma.

Część VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzanych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym

Nie dotyczy (pierwsze złożenie).

Źródła:

[Askar AM, 2015] Hyperphosphatemia-The hidden killer in chronic kidney disease. Saudi Med J. 2015;36(1):13-9.

[Delmez J, 2007] Delmez J, Block G, Robertson J, et al. A randomized, double-blind, crossover design study of sevelamer hydrochloride and sevelamer carbonate in patients on hemodialysis. Clin Nephrol. 2007;68(6):386-91.

[ERA-EDTA, 2016] Prevalence of Chronic Kidney Disease varies a lot across Europe. News. European Renal Association- European Dialysis and Transplant Association. 4 January 2016. Available from: http://era-edta.org/press/160104_CKD_Prevalance_Press.pdf. Accessed 14 November 2016.

[Fan S, 2009] Fan S, Ross C, Mitra S, et al. A randomized, crossover design study of sevelamer carbonate powder and sevelamer hydrochloride tablets in chronic kidney disease patients on haemodialysis. Nephrol Dial Transplant. 2009;24(12):3794-9.

[Habbous S, 2016] Habbous S, Przech S, Acedillo R, et al. The efficacy and safety of sevelamer and lanthanum versus calcium-containing and iron-based binders in treating hyperphosphatemia in patients with chronic kidney disease: a systematic review and metaanalysis. Nephrol Dial Transplant. 2016 Sep 20. pii: gfw312. [Epub ahead of print].

[Ketteler M, 2008] Ketteler M, Rix M, Fan S, et al. Efficacy and Tolerability of Sevelamer Carbonate in Hyperphosphatemic Patients Who Have Chronic Kidney Disease and Are Not on Dialysis. Clin J Am Soc Nephrol. CJASN. 2008;3(4):1125-30.

[Kidney, 2016] About chronic kidney disease. National Kidney Foundation. Available from: <https://www.kidney.org/kidneydisease/aboutckd>. Accessed 14 November 2016.

[Palmer SC, 2016] Palmer SC, Gardner S, Tonelli M, et al. Phosphate-Binding Agents in Adults With CKD: A Network Meta-analysis of Randomized Trials. *Am J Kidney Dis.* 2016;68(5):691-702.

[Pavlovic D, 2015] Pavlovic D, Katicic D, Gulin T, et al. Chronic kidney disease mineral bone disorder. *Periodicum Biologorum.* 2015;117(1):81-5.

[Rosa-Diez G, 2016] Rosa-Diez G, Negri AL, Crucelegui MS, et al. Sevelamer carbonate reduces the risk of hypomagnesemia in hemodialysis-requiring end-stage renal disease patients. *Clin Kidney J.* 2016;9(3):481-5.

[Sekercioglu N, 2016] Sekercioglu N, Thabane L, Díaz Martínez JP, et al. Comparative Effectiveness of Phosphate Binders in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11(6):e0156891.

[Wang C, 2015] Wang C, Liu X, Zhou Y, et al. New Conclusions Regarding Comparison of Sevelamer and Calcium-Based Phosphate Binders in Coronary-Artery Calcification for Dialysis Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One.* 2015;10(7):e0133938.