

## VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Sewelameru węglan Synthon, przygotowanego do publicznej wiadomości

### VI.2.1 Omówienie rozpowszechnienia choroby

Przewlekła choroba nerek (chronic kidney disease - CKD) stała się poważnym, światowym problemem zdrowotnym, dotyczącym 5%-10% światowej populacji<sup>32</sup>.

Pacjenci chorzy na CKD nie są w stanie usuwać fosforanów ze swoich organizmów. Prowadzi to do hiperfosfatemii (wysokiego stężenia fosforanów we krwi), która w dłuższej perspektywie czasu może powodować powstawanie powikłań, takich jak choroby serca. Substancja czynna – węglan sewelameru - wiąże fosforany. W jelicie, przyjmowany z jedzeniem węglan sewelameru wiąże się z fosforanami znajdującymi się z żywności, i zapobiega ich wchłanianiu przez organizm. Pomaga to w obniżeniu stężenia fosforanów we krwi.

Węglan sewelameru jest stosowany w celu kontrolowania hiperfosfatemii u:

- poddawanych dializie (technice oczyszczania krwi) pacjentów dorosłych. Może być stosowany u pacjentów poddawanych hemodializie (z wykorzystaniem urządzenia filtrującego krew) lub dializie otrzewnowej (w której do jamy brzusznej pompuje się płyn, a wewnętrzna błona organizmu - otrzewna - filtruje krew).
- pacjentów z CKD nie poddawanych dializie, u których stężenie fosforu we krwi  $\geq 1,78$  mmol/l<sup>19,20</sup>.

Węglan sewelameru powinien być stosowany wraz z innymi substancjami leczniczymi, takimi jak suplementy wapnia i suplementy witaminy D, zapobiegającymi rozwojowi chorób kości<sup>19</sup>.

### VI.2.2 Streszczenie korzyści związanych z leczeniem

W dwóch głównych badaniach porównywano leki Renvela<sup>®</sup> (węglan sewelameru) i Renagel<sup>®</sup> (chlorowoderek sewelameru) u 110 osób dorosłych poddawanych dializie. Wszyscy pacjenci cierpieli na CKD z hiperfosfatemią oraz byli hemodializowani od ponad trzech miesięcy. Wszyscy oni otrzymywali już wcześniej doustnie lek wiążący fosforany, a większość pacjentów stosowała witaminę D. Oba badania były badaniami krzyżowymi: pacjenci najpierw otrzymywali lek Renvela<sup>®</sup> lub Renagel<sup>®</sup> (tabletki, 79 pacjentów, lub proszek, 31 pacjentów), a następnie stosowany lek zamieniano po upływie czterech lub ośmiu tygodni. Główną miarą skuteczności było średnie stężenie fosforanów we krwi w czasie leczenia. Lek Renvela<sup>®</sup> był równie skuteczny, jak lek Renagel<sup>®</sup> w zakresie obniżania stężenia fosforanów u badanych pacjentów. Przeciętne stężenie fosforanów we krwi podczas leczenia z zastosowaniem leków Renvela<sup>®</sup> lub Renagel<sup>®</sup> było zbliżone<sup>19</sup>.

W trzecim głównym badaniu obejmującym 49 pacjentów badano stosowanie leku Renvela<sup>®</sup> u pacjentów z hiperfosfatemią, których stężenie fosforu w surowicy wynosiło 1,78 mmol/l lub więcej, i którzy nie byli dializowani. Pacjenci otrzymywali lek Renvela<sup>®</sup> przez osiem tygodni. Główną miarą skuteczności był stopień spadku stężenia fosforanów we krwi po zakończeniu leczenia. W badaniu tym, przeciętne stężenie fosforanów we krwi uległo obniżeniu o około jedną piątą, ze stężenia 2,0 mmol/l do 1,6 mmol/l<sup>19</sup>.

### VI.2.3 Streszczenie korzyści związanych z leczeniem

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności węglanu sewelameru u pacjentów z następującymi zaburzeniami:

- dysfagia
- poważne zaburzenia pasażu-jelitowego lub poważna gastropareza, zatrzymanie treści żołądkowej oraz odbiegające od normy lub nieregularne wypróżnienia;
- aktywna choroba zapalna jelit;
- poważny zabieg chirurgiczny przewodu pokarmowego.

Z tego względu należy zachować szczególną ostrożność stosując węglan sewelameru u takich pacjentów.

#### **Pacjenci z CKD wykazujący hiperfosfatemię i nie poddawani dializie, ze stężeniem fosforu w surowicy <1,78 mmol/l**

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności węglanu sewelameru u dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, nie poddawanych dializie i ze stężeniem fosforu w surowicy krwi < 1,78 mmol/l. Z tego względu stosowanie węglanu sewelameru u takich pacjentów nie jest obecnie zalecane.

#### **Pacjenci z CKD wykazujący hiperfosfatemię poddawani dializie otrzewnowej**

Pacjenci poddawani dializie otrzewnowej są szczególnie narażeni na ryzyko rozwoju zapalenia otrzewnej (infekcji płynu w jamie brzusznej). Pacjenci tacy powinni spodziewać się dokładniejszej kontroli pod kątem problemów związanych z niskim stężeniem witamin A, D, E, K i kwasu foliowego, ponieważ stężenia takie nie były mierzone w toku badań klinicznych u takich pacjentów.

#### **Ciąża i karmienie piersią**

Nie wiadomo, czy węglan sewelameru ma jakikolwiek wpływ na nienarodzone dziecko.

Nie wiadomo, czy węglan sewelameru może przenikać do ludzkiego mleka i wpływać na dziecko.

#### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn**

Nie zostały przeprowadzone żadne badania nad wpływem leku na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu. Pacjenci stosujący sewelamer nie powinni prowadzić pojazdów, używać narzędzi, ani obsługiwać maszyn.

### VI.2.4 Podsumowanie danych dotyczących bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami ubocznymi związanymi z węglanem sewelameru (występującymi u więcej niż jednego na 10 pacjentów) są nudności, wymioty, ból w obrębie górnej części brzucha oraz zaparcia. Pełną listę wszystkich działań ubocznych zgłoszonych w związku ze stosowaniem sewelameru podano w ulotce dołączonej do opakowania<sup>19</sup>.

Węglan sewelameru nie powinien być stosowany przez osoby wykazujące nadwrażliwość (uczulenie) na węglan sewelameru lub którykolwiek z pozostałych składników leku. Sewelamer nie może być stosowany przez osoby z hipofosfatemią (niskim stężeniem fosforanów we krwi) lub niedrożnością jelit<sup>19</sup>.

W Tabeli 1 podsumowano bieżącą wiedzę na temat każdego zidentyfikowanego czynnika ryzyka związanego ze stosowaniem węglanu sewelameru oraz sposobów im zapobiegania. Aktualną wiedzę dotyczącą ważnych potencjalnych czynników ryzyka oraz brakujących informacji związanych ze stosowaniem węglanu sewelameru podsumowano, odpowiednio, w Tabeli 2 i Tabeli 3.

**Tabela 1. Ważne zidentyfikowane czynniki ryzyka związane ze stosowaniem węglanu sewelameru oraz zapobieganie im.**

Ważne zidentyfikowane czynniki ryzyka	Co wiadomo	Możliwość zapobiegania
Podwyższone stężenie hormonu stymulującego tarczycę/ Niedoczynność tarczycy	Niedobór hormonów tarczycy może być niezbyt często obserwowany u osób stosujących lewotyroksynę (lek służący do leczenia niskiego stężenia hormonów tarczycy) oraz węglan sewelameru.	Z tego względu, lekarz może ściślej kontrolować stężenie hormonu stymulującego tarczycę we krwi pacjenta.
Niedrożność jelita	Jest to bardzo rzadkie działanie niepożądane (występujące u jednego na 10 000 użytkowników).	Można mu zapobiegać informując lekarza o występujących objawach zaparcia.

**Tabela 2. Ważne potencjalne czynniki ryzyka związane ze stosowaniem węglanu sewelameru.**

Ważne potencjalne czynniki ryzyka	Co wiadomo
Powikłania związane z przetokami tętniczo-żylnymi (AV) (u pacjentów poddawanych hemodializie)	Przetoka tętniczo-żylna to sztuczne połączenie pomiędzy tętnicą a żyłą. Wytwarza ją chirurg. Zabieg wytworzenia przetoki AV oraz powiązane z nim powikłania obserwowano wśród wszystkich przyczynowych zdarzeń niepożądanych w okresie leczenia z zastosowaniem sewelameru <sup>18</sup> .
Interakcje z innymi lekami (np. ciprofloksacyną, cyklosporyną, lewotyroksyną, mykofenolanem mofetylu i takrolimusem)	Węglanu sewelameru nie należy stosować równocześnie z ciprofloksacyną (antybiotykiem). W przypadku stosowania leków na problemy z rytmem pracy serca lub na padaczkę, przed zastosowaniem węglanu sewelameru należy skonsultować się z lekarzem. Węglan sewelameru może osłabiać działanie takich leków, jak cyklosporyna, mykofenolan mofetylu i takrolimus (leki służące do hamowania układu odpornościowego). Niedobór hormonów tarczycy może być niezbyt często obserwowany u osób stosujących lewotyroksynę (lek służący do leczenia niskiego stężenia hormonów tarczycy) oraz węglan sewelameru.
Problemy z przełykaniem (Dysfagia)	Jest to rzadkie działanie niepożądane (występujące u jednego na 1000 użytkowników). Wiele z takich opisywanych przypadków dotyczyło pacjentów z współistniejącymi chorobami, obejmującymi trudności z przełykaniem lub anomalie przełyku.
Uszkodzenie wątroby u pacjentów z mniej sprawnie działającym układem odpornościowym	Nie przeprowadzono badań. Sewelamer nie ulega wchłanianiu. Z tego względu, nie oczekuje się, aby wywierał działanie toksyczne na wątrobę.
Nie zgodne ze wskazaniami zastosowanie u pacjentów w wieku poniżej 18 lat	Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności leku u dzieci (w wieku poniżej 18 lat). Z tego względu stosowanie węglanu sewelameru u dzieci nie jest zalecane.

Infekcja płynu w jamie brzusznej (Zapalenie otrzewnej)	Zapalenie otrzewnej może rozwinąć się w związku z dializą otrzewnową.
Niedobór witamin	Niska zawartość witaminy D we krwi może być związana ze stanem nerek lub z leczeniem dializacyjnym. Nie można wykluczyć, że węglan sewelameru wiąże się z witaminami rozpuszczalnymi w tłuszczach zawartymi w spożywanym pokarmie, i w ten sposób zakłócać ich wchłanianie.

**Tabela 3. Brakujące informacje dotyczące stosowania węglanu sewelameru.**

Brakująca informacja	Co wiadomo
Pacjenci z CKD nie poddawani dializie, z wysokim stężeniem fosforanów we krwi (hiperfosfatemia), lecz niższym niż 1,78 mmol/l	<p>W głównym badaniu obejmującym 49 pacjentów badano stosowanie leku Renvela<sup>®</sup> u pacjentów z hiperfosfatemią, których stężenie fosforu w surowicy wynosiło 1,78 mmol/l lub więcej, i którzy nie byli dializowani. Pacjenci otrzymywali lek Renvela<sup>®</sup> przez osiem tygodni. Główną miarą skuteczności był stopień spadku stężenia fosforanów we krwi po zakończeniu leczenia. W badaniu tym, przeciętne stężenie fosforanów we krwi uległo obniżeniu o około jedną piątą, ze stężenia 2,0 mmol/l do 1,6 mmol/l<sup>19</sup>.</p> <p>Jednakże, nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania węglanu sewelameru u dorosłych pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, nie poddawanych dializie i ze stężeniem fosforu w surowicy krwi &lt; 1,78 mmol. Z tego względu stosowanie węglanu sewelameru u takich pacjentów nie jest obecnie zalecane.</p>
Pacjenci z CKD wykazujący hiperfosfatemię poddawani dializie otrzewnowej	<p>W dwóch głównych badaniach porównywano leki Renvela<sup>®</sup> (węglan sewelameru) i Renagel<sup>®</sup> (chlorowodorek sewelameru) u 110 osób dorosłych poddawanych dializie. Wszyscy pacjenci cierpieli na przewlekłą chorobę nerek z hiperfosfatemią oraz byli hemodializowani od ponad trzech miesięcy. Wszyscy oni otrzymywali już wcześniej doustnie lek wiążący fosforany, a większość pacjentów stosowała witaminę D. Oba badania były badaniami krzyżowymi: pacjenci najpierw otrzymywali lek Renvela<sup>®</sup> lub Renagel<sup>®</sup> (tabletki, 79 pacjentów, lub proszek, 31 pacjentów), a następnie stosowany lek zamieniano po upływie czterech lub ośmiu tygodni. Główną miarą skuteczności było średnie stężenie fosforanów we krwi w czasie leczenia. Lek Renvela<sup>®</sup> był równie skuteczny, jak lek Renagel<sup>®</sup> w zakresie obniżania stężenia fosforanów u badanych pacjentów. Przeciętne stężenie fosforanów we krwi podczas leczenia z zastosowaniem leków Renvela<sup>®</sup> lub Renagel<sup>®</sup> było zbliżone<sup>19</sup>.</p> <p>Pacjenci poddawani dializie otrzewnowej są szczególnie narażeni na ryzyko rozwoju zapalenia otrzewnej (infekcji płynu w jamie brzusznej). Ryzyko to można zminimalizować starannie przestrzegając zasad jałowości podczas wymiany worków. Należy niezwłocznie powiadomić lekarza o wystąpieniu nowych oznak lub objawów związanych z brzuchem, opuchnięcia brzucha, bólu brzucha, tkliwości brzucha lub utwardzenia brzucha, zaparcia, gorączki, dreszczy, nudności lub wymiotów. Pacjenci tacy powinni oczekiwać bardziej dokładnej kontroli pod kątem występowania problemów związanych z niskim stężeniem witamin A, D, E, K i kwasu foliowego<sup>22</sup>.</p>

Ciąża i karmienie piersią	<p>Nie wiadomo, czy węglan sewelameru ma jakikolwiek wpływ na nienarodzone dziecko.</p> <p>Sewelamer powinien być podawany kobietom w ciąży wyłącznie w razie konieczności i po przeprowadzeniu dokładnej analizy ryzyka wobec korzyści zastosowania leku zarówno dla matki, jak i dla płodu.</p> <p>Nie wiadomo, czy węglan sewelameru może przenikać do ludzkiego mleka i wpływać na dziecko.</p> <p>Decyzję dotyczącą kontynuacji/przerwania karmienia piersią lub kontynuacji/przerwania leczenia z zastosowaniem sewelameru należy podjąć uwzględniając korzyści dla dziecka związane z karmieniem piersią oraz korzyści dla kobiety związane z leczeniem z zastosowaniem sewelameru.</p>
---------------------------	--

### VI.2.5 Podsumowanie działań zmierzających do minimalizacji ryzyka w odniesieniu do określonych zagrożeń

Wszystkie leki posiadają Charakterystykę produktu leczniczego (ChPL) zawierającą szczegółowe dane dotyczące sposobu używania leku, czynników ryzyka oraz rekomendacje dotyczące minimalizacji ryzyka przeznaczone dla lekarzy, farmaceutów i innych pracowników ochrony zdrowia. Skrócona ich forma w przystępnej formie zawarta jest w ulotce dołączonej do opakowania: informacji dla pacjenta (PIL). Środki wskazane w tych dokumentach są określane jako rutynowe środki minimalizacji ryzyka.

Dokumenty ChPL oraz ulotkę dołączoną do opakowania dla węglanu sewelameru znajdują się na stronie internetowej EPAR.

Dla tego leku określono szczególne warunki i ograniczenia bezpiecznego i skutecznego stosowania (dodatkowe środki minimalizacji ryzyka). Szczegółowe dane dotyczące tych warunków oraz kluczowe elementy materiałów edukacyjnych znajdują się w Aneksie II do informacji o produkcie opublikowanej na stronie internetowej EPAR dla węglanu sewelameru; jednakże to, w jaki sposób zostaną one wdrożone w każdym z krajów, zależy będzie od porozumienia zawartego pomiędzy producentem a odnośnymi władzami krajowymi.

Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka dotyczą następujących czynników ryzyka:

Ryzyko	Środek minimalizacji ryzyka
Powikłania dotyczące przetoki tętniczo-żylniej <sup>(*)</sup> (w przypadku pacjentów poddawanych hemodializie)	Materiał edukacyjny dotyczący czynników ryzyka dotyczących powikłań związanych z przetoką tętniczo-żylną i zapobiegania im u pacjentów poddawanych hemodializie
Infekcja płynu w jamie brzusznej (Zapalenie otrzewnej)	Materiał edukacyjny dotyczący czynników ryzyka zapalenia otrzewnej oraz zapobiegania mu u pacjentów poddawanych dializie otrzewnowej.
Niedobór witamin	Materiał edukacyjny dotyczący podwyższonego ryzyka niedoboru witamin u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, którym przepisano sewelamer.

<sup>(\*)</sup> Przetoka tętniczo-żylna to sztuczne połączenie pomiędzy tętnicą a żyłą. Wytwarza ją chirurg.

### VI.2.6 Planowany nadzór nad bezpieczeństwem produktu leczniczego w okresie po uzyskaniu zezwolenia na dopuszczenie do obrotu

Dla węglanu sewelameru 800 mg tabletek powlekanych nie planuje się rozwoju w okresie po uzyskaniu zezwolenia na dopuszczenie do obrotu.

**VI.2.7 Podsumowanie zmian wprowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym**

Nie dotyczy.