

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sevelamer Pharmathen 800 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 800 mg sevelameerikarbonaattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Sevelamer Pharmathen 800mg kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia/harmaan valkoisia, soikeita, kaksoiskuperia, toiselle puolelle on painettu C800.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Sevelamer Pharmathen on tarkoitettu hyperfosfatemian hoitoon aikuisille hemodialyysi- ja peritoneaalidialyysipotilaille.

Sevelamer Pharmathen on myös tarkoitettu hyperfosfatemian hoitoon kroonista munuaistautia sairastavilla aikuisilla, jotka eivät saa dialyysihoitoa ja joiden seerumin fosforipitoisuus on $\geq 1,78$ mmol/l.

Munuaisperäisen luusairauden ehkäisemiseksi Sevelamer Pharmathen -hoidon tulisi olla osa kokonaishoitoa, joka mahdollisesti sisältää kalsiumlisän, 1,25-dihydroksi-D₃-vitamiinia tai yhtä sen analogia.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aloitusannos

Sevelameerikarbonaatin suositeltu aloitusannos on 2,4 g tai 4,8 g vuorokaudessa kliinisen tarpeen ja seerumin fosforipitoisuuden mukaan. Sevelamer Pharmathen tulee ottaa kolme kertaa vuorokaudessa aterioiden yhteydessä.

Potilaan seerumin fosforipitoisuus	Sevelameerikarbonaatin päivittäinen kokonaisannos, joka otetaan vuorokauden aikana 3 aterialla
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*

*Plus myöhempi titraus, ks. kohta ”Titraus ja ylläpito”

Jos potilas on saanut aiemmin fosfaatinsitoja (sevelameerihydrokloridia tai kalsiumpohjaisia), Sevelamer Pharmathen -valmistetta annetaan gramma grammaa kohden samalla, kun seurataan seerumin fosforipitoisuutta. Näin varmistetaan optimaalinen päivittäinen annos.

Titraus ja ylläpito

Seerumin fosforipitoisuutta on seurattava ja sevelameerikarbonaattiannosta titrataan nostamalla annosta 0,8 grammaa 3 kertaa vuorokaudessa (2,4 g/vrk) 2–4 viikon välein, kunnes saavutetaan

hyväksyttävä seerumin fosforipitoisuus. Sen jälkeen seerumin fosforipitoisuutta tulee seurata säännöllisesti.

Sevelamer Pharmathen -hoitoa saavien potilaiden tulee noudattaa heille määrättyä ruokavaliota.

Hoito on jatkuvaa, ja se perustuu seerumin fosforipitoisuuden pitämiseen hallinnassa. Päivittäisen annoksen odotetaan olevan keskimäärin 6 g vuorokaudessa.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen iäkkäillä potilailla.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty tutkimuksia.

Pediatriset potilaat

Sevelameerikarbonaatin turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu alle 6-vuotiailla lapsilla eikä lapsilla, joiden kehon pinta-ala on alle 0,75 m². Tietoja ei ole saatavilla.

Sevelameerikarbonaatin turvallisuus ja teho on osoitettu yli 6-vuotiailla lapsilla, joiden kehon pinta-ala on yli 0,75 m². Tällä hetkellä saatavilla olevat tiedot on kuvattu kohdassa 5.1.

Antotapa

Suun kautta.

Tabletit tulee nielaista kokonaisina, eikä niitä saa murskata, pureskella tai jakaa osiin ennen lääkkeen antoa. Sevelamer Pharmathen otetaan aterian yhteydessä eikä sitä pidä ottaa tyhjiin mahaan.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Hypofosfatemia
- Suolitukos.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Sevelameerikarbonaatin turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu kroonista munuaistautia sairastavilla aikuisilla, jotka eivät saa dialyysihoitoa ja joiden seerumin fosforipitoisuus on <1,78 mmol/l. Siksi sevelameerikarbonaattia ei tällä hetkellä suositella näille potilaille.

Sevelameerikarbonaatin turvallisuutta ja tehoa ei ole osoitettu potilailla, joilla on seuraavia sairauksia:

- dysfagia
- nielemishäiriöitä
- vaikea maha-suolikanavan liikehäiriö, kuten hoitamaton tai vaikea gastropareesi, mahansisällön retentio ja epänormaali tai epäsäännöllinen vatsan toiminta
- aktiivinen tulehduksellinen suolistosairaus
- suuri maha-suolikanavan leikkaus.

Tällaisten potilaiden Sevelamer Pharmathen -hoidon saa aloittaa vain huolellisen hyötyjen ja riskien arvioinnin jälkeen. Jos hoito aloitetaan, potilasta on seurattava, jos hänellä on jokin näistä sairauksista. Sevelamer Pharmathen -hoito on arvioitava uudelleen, jos potilaalla ilmenee vaikeaa ummetusta tai muita vaikeita maha-suolikanavan oireita.

Suolitukos ja ileus/subileus

Hyvin harvoissa tapauksissa potilailla on havaittu suolitukos, ileus tai subileus sevelameerihydrokloridihoidon aikana. Tämä sisältää saman vaikuttavan osan kuin sevelameerikarbonaatti. Ummetus saattaa olla ensimmäinen oire. Potilaita, joilla esiintyy ummetusta, on tarkkailtava huolellisesti Sevelamer Pharmathen -hoidon aikana. Sevelamer Pharmathen -hoito on

arvioitava uudelleen potilailla, joilla esiintyy vaikeaa ummetusta tai muita vaikeita ruoansulatuskanavan oireita.

Rasvaliukoiset vitamiinit ja folaatin puute

Ruokavalion ja sairauden vakavuuden mukaan rasvaliukoisten A-, D-, E- ja K-vitamiinien pitoisuudet saattavat laskea kroonista munuaistautia sairastavilla potilailla. Sitä mahdollisuutta ei voida sulkea pois, että sevelameerikarbonaatti saattaa sitoa ruoan mukana saatuja rasvaliukoisia vitamiineja.

Seerumin A-, D-, E- ja K-vitamiinipitoisuuksia tulee seurata säännöllisesti sevelameerihoitoa saavilla potilailla, jotka eivät käytä vitamiinilisä. Lisävitamiinilääkityksen antamista tarvittaessa suositellaan. Kroonista munuaistautia sairastaville potilaille, jotka eivät saa dialyysihoitoa, on suositeltavaa antaa D-vitamiinilisä (noin 400 IU luontaista D-vitamiinia vuorokaudessa). Tämä määrä voi olla monivitamiinivalmisteissa, joka otetaan eri aikaan sevelameerikarbonaattiannoksen kanssa. Peritoneaalidialyysipotilailla suositellaan lisäksi rasvaliukoisten vitamiinien ja foolihapon pitoisuuksien valvontaa, sillä A-, D-, E- ja K-vitamiinitasoa ei mitattu näillä potilailla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa.

Tällä hetkellä ei ole riittävästi tietoa sevelameerikarbonaatin pitkäaikaiskäytöstä, jotta voitaisiin sulkea pois folaatin puutteen mahdollisuus. Folaattipitoisuus on tutkittava sevelameerihoitoa säännöllisesti saavilta potilailta, jotka eivät käytä foolihappolisää.

Hypokalsemia/hyperkalsemia

Kroonista munuaistautia sairastaville potilaille voi kehittyä hypo- tai hyperkalsemia.

Sevelameerikarbonaatti ei sisällä kalsiumia. Seerumin kalsiumpitoisuutta tulee siksi seurata säännöllisin väliajoin, ja tarvittaessa antaa peruskalsiumlisä.

Metabolinen asidoosi

Kroonista munuaistautia sairastavat potilaat ovat alttiita metaboliselle asidoosille. Seerumin bikarbonaattipitoisuuksien tarkka seuranta on siksi suositeltavaa osana hyvää hoitokäytäntöä.

Vatsakalvotulehdus

Dialyysipotilailla on riski saada tiettyjä infektioita, jotka liittyvät tähän dialyysihoitomuotoon. Peritoneaalidialyysipotilailla peritoniitti on tunnettu komplikaatio. Sevelameerihydrokloridilla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa peritoniittitapauksia raportoitiin useammin sevelameeriryhmässä kuin verrokiryhmässä. Peritoneaalidialyysipotilaita on tarkkailtava huolellisesti tarvittavan aseptisen tekniikan varmistamiseksi sekä peritoniitin merkkien ja oireiden havaitsemiseksi ja hoitamiseksi nopeasti.

Nielemisvaikeudet ja tukehtuminen

Sevelameerikarbonaatti-tablettiin liittyviä nielemisvaikeuksia on raportoitu melko harvoin. Useissa näistä tapauksista kyseessä oli potilas, jolla oli muita samanaikaisia sairauksia, kuten nielemishäiriöitä ja ruokatorven epämuodostumia. Jos potilaalla on muu samanaikainen sairaus, on seurattava tarkoin, että potilas pystyy nielemään kunnolla. Sevelameerikarbonaattijauheen käyttöä on harkittava potilaille, joilla on aiemmin esiintynyt nielemisvaikeuksia.

Kilpirauhasen vajaatoiminta

Kilpirauhasen vajaatoimintaa sairastavien potilaiden tarkempaa seuranta suositellaan, jos he saavat samanaikaisesti sevelameerikarbonaattia ja levotyroksiiniä (ks. kohta 4.5).

Hyperparatyreoosi

Sevelameerikarbonaattia ei ole tarkoitettu hyperparatyreoosin hoitoon. Potilailla, joilla on sekundaarinen hyperparatyreoosi, sevelameerikarbonaatin tulisi olla osa kokonaisuhoitoa, joka mahdollisesti sisältää kalsiumlisän, 1,25-dihydroksi-D₃-vitamiinia tai sen analogeja intaktin parathormonin (iPTH) pitoisuuden pienentämiseksi.

Tulehdukselliset ruoansulatuskanavan häiriöt

On raportoitu tapauksia ruoansulatuskanavan eri osien vakavista tulehduksellisista häiriöistä (mukaan lukien vakavat komplikaatiot kuten verenvuoto, perforaatio, haavaumat, nekroosi, koliitti ja koolonissa/umpisuolessa sijaitseva massa), joihin on liittynyt sevelameerikiteiden esiintyminen (ks.

kohta 4.8). Tulehdukselliset häiriöt saattavat hävitä, kun sevelameerihoito keskeytetään. Sevelamer Pharmathen-hoito on arvioitava uudelleen potilailla, joilla esiintyy vaikeita ruoansulatuskanavan oireita.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Dialyysi

Dialyysipotilailla ei ole tehty yhteisvaikutustutkimuksia.

Siprofloksasiini

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyissä yhteisvaikutustutkimuksissa sevelameerihydrokloridi, joka sisältää saman vaikuttavan osan kuin sevelameerikarbonaatti, pienensi siprofloksasiinin biologista hyötyosuutta noin 50 prosentilla, kun sitä annettiin samanaikaisesti sevelameerihydrokloridin kanssa kerta-annostutkimuksessa. Tämän takia sevelameerikarbonaattia ei saa ottaa samanaikaisesti siprofloksasiinin kanssa.

Siklosporiini, mykofenolaattimofetiili ja takrolimuusi elinsiirtopotilaille

Siklosporiini-, mykofenolaattimofetiili-, ja takrolimuusipitoisuuksien pienentymistä ilman kliinisiä seurauksia (siirteen hylkimistä) on raportoitu elinsiirtopotilailla, kun valmisteita on annettu samanaikaisesti sevelameerihydrokloridin kanssa. Yhteisvaikutuksen mahdollisuutta ei voida sulkea pois, ja siksi veren siklosporiini-, mykofenolaattimofetiili- ja takrolimuusipitoisuuksien tarkkaa seuranta tulee harkita yhteiskäytön aikana ja sen lopettamisen jälkeen.

Levotyroksiini

Hyvin harvoissa tapauksissa potilailla on havaittu hypotyreoosia samanaikaisen sevelameerihydrokloridin, joka sisältää saman vaikuttavan osan kuin sevelameerikarbonaatti, ja levotyroksiinin käytön aikana. Tämän takia sevelameerikarbonaattia ja levotyroksiinia saavilla potilailla suositellaan kilpirauhashormonipitoisuuksien tarkempaa seuranta.

Rytmihäiriöitä ja kouristuskohtauksia estävät lääkevalmisteet

Kliinisistä tutkimuksista suljettiin pois potilaat, jotka käyttävät rytmihäiriöiden estolääkitystä, sekä kouristuskohtausten estolääkitystä käyttävät potilaat. Siksi imeytymisen vähenemisen mahdollisuutta ei voida sulkea pois. Rytmihäiriöitä estävä lääkevalmiste on otettava vähintään 1 tunti ennen Sevelamer Pharmathen -valmisteen ottamista tai 3 tuntia sen ottamisen jälkeen, ja seuranta verikokein on harkittava.

Protonipumpun estäjät

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu hyvin harvinaisia tapauksia fosfaattipitoisuuden noususta potilailla, jotka käyttivät protonipumpun estäjiä samanaikaisesti sevelameerikarbonaatin kanssa. Varovaisuutta on syytä noudattaa, kun protonipumpun estäjää määrätään potilaalle, joka saa samanaikaisesti Sevelamer Pharmathen -hoitoa. Seerumin fosfaattipitoisuuksia on seurattava ja Sevelamer Pharmathen -valmisteen annosta on säädettävä niiden mukaisesti.

Biologinen hyötyosuus

Sevelameerikarbonaatti ei imeydy, joten se saattaa vaikuttaa muiden lääkevalmisteiden hyötyosuuteen. Jos mitä tahansa lääkettä annosteltaessa hyötyosuuden pienemisellä voi olla kliinisesti merkittävä vaikutus sen turvallisuuteen tai tehokkuuteen, se tulee antaa vähintään 1 tunti ennen sevelameerikarbonaatin ottamista tai kolme tuntia sen ottamisen jälkeen tai lääkärin tulee harkita lääkeaineen määrän seuranta veressä.

Digoksiini, varfariini, enalapriili tai metoprololi

Sevelameerihydrokloridi, joka sisältää saman vaikuttavan osan kuin sevelameerikarbonaatti, ei vaikuttanut digoksiinin, varfariinin, enalapriilin eikä metoprololin hyötyosuuteen terveillä vapaaehtoisilla tehdyissä yhteisvaikutustutkimuksissa.

4.6 Helelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja sevelameerin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on ilmennyt reproduktiivista toksisuutta, kun suuria annoksia sevelameeria annettiin rotille (ks. kohta 5.3). Sevelameerin on myös osoitettu vähentävän useiden vitamiinien imeytymistä, foolihappo mukaan lukien (ks. kohdat 4.4 ja 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Sevelameerikarbonaattia tulee antaa raskaana oleville naisille vain, kun se on selvästi tarpeellista ja kun äidin hoidosta saama hyöty on suurempi kuin sikiöön mahdollisesti kohdistuva riski.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö sevelameeri/metaboliitit äidinmaitoon. Sevelameerin imeytymättömyys viittaisi siihen, että sevelameerin erittyminen äidinmaitoon on epätodennäköistä. Päätettäessä imetyksen tai sevelameerikarbonaattihoidon jatkamisesta tai lopettamisesta tulee ottaa huomioon lapsen saama hyöty imetyksestä sekä äidin saama hyöty sevelameerikarbonaattihoidosta.

Hedelmällisyys

Ei ole olemassa tietoja sevelameerin vaikutuksista ihmisten fertiilitettiin. Eläintutkimuksissa on osoitettu, että sevelameeri ei heikentänyt fertiilitettä uros- tai naarasrotilla, kun niille annettiin kaksi kertaa ihmisille annettua enimmäisannosta vastaava kliinisen kokeen annos 13 g/vrk, mikä perustui kehon suhteellisen pinta-alan vertailuun.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Sevelameerillä ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn tai sen vaikutus niihin on vähäinen.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Kaikki useimmin esiintyneet (≥ 5 %:lla potilaista) haittavaikutukset liittyivät ruoansulatuselimistöön. Useimmat näistä haittavaikutuksista olivat voimakkuudeltaan lieviä tai kohtalaisia.

Haittavaikutustaulukko

Sevelameerin (joko karbonaattina tai hydrokloridisuoloina) turvallisuutta on tutkittu useissa kliinisissä tutkimuksissa. Näihin tutkimuksiin osallistui 969 hemodialyysipotilasta (724 potilasta sai sevelameerihydrokloridihoitoa ja 245 sevelameerikarbonaattihoitoa), joiden hoitajakso oli 4–50 viikkoa, 97 peritoneaalidialyysipotilasta (kaikki saivat sevelameerihydrokloridihoitoa), joiden hoitajakso oli 12 viikkoa, ja 128 kroonista munuaistautipotilasta, jotka eivät olleet dialyysihoidossa (79 potilasta sai sevelameerihydrokloridihoitoa ja 49 sevelameerikarbonaattihoitoa) ja joiden hoitajakso oli 8–12 viikkoa.

Haittavaikutukset kliinisistä tutkimuksista ja markkinoille tulon jälkeisistä spontaaneista ilmoituksista on lueteltu esiintyvyyden mukaan alla olevassa taulukossa. Esiintyvyys on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen ($< 1/10000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

MeDRA:n mukainen elinjärjestelmä	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Immuunijärjestelmä				Yliherkkyys*	
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi, oksentelu, ylävatsakipu, ummetus	Ripuli, dyspepsia, ilmavaivat, vatsakipu			Suolitukos, ileus tai subileus, suolen puhkeaminen ¹ , gastrointestinaalinen verenvuoto ^{*1} ,

					suolihaavauma* ¹ , gastrointestinaalinen nekroosi* ¹ , koliitti* ¹ , suolistossa sijaitseva massa* ¹
Iho ja ihonalainen kudos					Kutina, ihottuma
Tutkimukset					Kiteiden keräytyminen suolistoon* ¹

*markkinoille tulon jälkeen

¹ Ks. tulehduksellisia ruoansulatuskanavan häiriöitä koskeva varoitus kohdassa 4.4

Pediatriset potilaat

Turvallisuusprofiili lapsilla ja nuorilla (6–18-vuotiailla) on yleisesti samanlainen kuin aikuisilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA.

4.9 Yliannostus

Normaaleille terveille vapaaehtoisille on annettu sevelameerihydrokloridia, mikä sisältää saman vaikuttavan osan kuin sevelameerikarbonaatti, enintään 14 g:n annoksia kahdeksan päivän ajan ilman mitään haittavaikutuksia. Kroonisilla munuaistautipotilailla tutkittu keskimääräinen päivittäinen enimmäisannos oli 14,4 g sevelameerikarbonaattia kerran päivässä otettuna.

Yliannostustapauksissa havaittavat oireet ovat samanlaisia kuin kohdassa 4.8 luetellut haittavaikutukset, ja niitä ovat lähinnä ummetus ja muut tunnetut ruoansulatuskanavan häiriöt.

Potilasta on hoidettava asianmukaisesti oireiden mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: hyperfosfatemian hoito, ATC-koodi: V03A E02.

Sevelamer Pharmathen sisältää sevelameeria, ruoansulatuskanavasta imeytymätöntä, fosfaattia sitovaa ristosidottua polymeeriä, joka ei sisällä metallia eikä kalsiumia. Sevelameeri sisältää lukuisia amiineja, joita erottaa polymeerirungosta yksi hiiliatomi. Nämä amiinit protonoituvat mahalaukussa ja sitoutuvat negatiivisesti varautuneisiin ioneihin, kuten suolen ravintoperäiseen fosfaattiin.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Sevelameeri pienentää seerumin fosfaattipitoisuutta sitomalla fosfaattia ruuansulatuskanavassa ja vähentämällä imeytymistä. Seerumin fosforipitoisuutta tulee seurata säännöllisesti aina kun annetaan fosfaatinsitojia.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kaksi satunnaistettua, kliinistä vaihtovuoroista tutkimusta osoitti sevelameerikarbonaatin olevan hoidollisesti vastaava sevelameerihydrokloridin kanssa. Näin ollen se on tehokas seerumin fosforin hallinnassa kroonisilla munuaistautipotilailla, jotka saavat hemodialyysihoidoa.

Ensimmäinen tutkimus osoitti, että kolmasti vuorokaudessa annetut sevelameerikarbonaattitabletit vastasivat kolmasti vuorokaudessa annettuja sevelameerihydrokloriditabletteja 79 hemodialyysipotilaalla, joita hoidettiin kahden satunnaistetun 8-viikkoisen hoitajakson ajan (seerumin fosforin aikapainotetut keskiarvot olivat $1,5\pm 0,3$ mmol/l sekä sevelameerikarbonaattilla että sevelameerihydrokloridilla). Toinen tutkimus osoitti, että kolmasti vuorokaudessa annettu sevelameerikarbonaattijauhe vastasi kolmasti vuorokaudessa annettuja sevelameerihydrokloriditabletteja 31:llä hyperfosfatemiasta (seerumin fosforipitoisuus $\geq 1,78$ mmol/l) kärsivällä hemodialyysipotilaalla, joita hoidettiin kahden satunnaistetun 4-viikkoisen hoitajakson ajan (seerumin fosforin aikapainotetut keskiarvot olivat $1,6\pm 0,5$ mmol/l sevelameerikarbonaattijauheella ja $1,7\pm 0,4$ mmol/l sevelameerihydrokloriditableteilla).

Hemodialyysipotilailla suoritetuissa kliinisissä tutkimuksissa sevelameerilla ei yksinomaanena lääkityksenä annettuna ollut johdonmukaista ja kliinisesti merkittävää vaikutusta seerumin parathormonipitoisuuteen (iPTH). 12 viikon tutkimuksessa, johon osallistui peritoneaalidialyysipotilaita, havaittiin samanlaisia iPTH:n vähenemisiä kuin potilailla, jotka saivat kalsiumasetaatia. Potilailla, joilla on sekundaarinen hyperparatyreoosi, sevelameerin tulisi olla osa kokonaisuhoitoa, joka mahdollisesti sisältää kalsiumlisän, 1,25-dihydroksi-D3-vitamiinia tai sen analogeja intaktin parathormonin (iPTH)pitoisuuden pienentämiseksi.

Sevelameerin on koe-eläimillä osoitettu sitovan sappihappoja sekä *in vitro* että *in vivo*. Sappihappojen sitominen ioninvaihtohartsien avulla on vanhastaan tunnettu menetelmä veren kolesterolipitoisuuden pienentämiseksi. Kliinisissä tutkimuksissa keskimääräinen kokonaiskolesterolipitoisuus ja LDL-kolesterolipitoisuus pienenevät 15–39 %. Vaikutus havaittiin kahden viikon kuluttua ja sen on todettu säilyvän pitkäaikaishoidossa. Triglyseridi-, HDL-kolesterol- tai albumiinipitoisuuksien muutoksia ei havaittu sevelameerihoidon jälkeen.

Koska sevelameeri sitoo sappihappoja, se saattaa heikentää rasvaliukoisten vitamiinien imeytymistä, kuten A-, D-, E- ja K-vitamiinien.

Sevelameeri ei sisällä kalsiumia, ja se pienentää hyperkalsemiakohtausten ilmaantuvuutta, kun verrataan niiden esiintymistä ainoastaan kalsiumpohjaisia fosfaatinsitojia saavilla potilailla. Sevelameerin vaikutukset fosfori- ja kalsiumtasoihin säilyivät läpi yhden vuoden kestäneen tutkimuksen. Nämä tiedot saatiin tutkimuksista, joissa käytettiin sevelameerihydrokloridia.

Pediatriset potilaat

Sevelameerikarbonaatin turvallisuutta ja tehoa pediatrisilla potilailla, joilla on hyperfosfatemia ja krooninen munuaistauti, arvioitiin monikeskustutkimuksessa, joka sisälsi 2 viikon mittaisen, satunnaistetun, lumekontrolloidun kiinteäannoksen jakson ja sen jälkeen 6 kuukauden mittaisen yksihaaraisen avoimen annostitusjakson. Tutkimuksessa satunnaistettiin yhteensä 101 potilasta (jotka olivat 6–18-vuotiaita ja joiden kehon pinta-ala oli $0,8\text{--}2,4$ m²). Potilaista 49 sai sevelameerikarbonaattia ja 51 lumelääkettä 2 viikon mittaisen kiinteäannoksen jakson aikana. Sen jälkeen kaikki potilaat saivat sevelameerikarbonaattia 26 viikon mittaisen annostitusjakson aikana. Tutkimuksessa saavutettiin sekä ensisijainen päätemuuttuja, että toissijaiset tehoa koskevat päätemuuttajat. Ensisijainen päätemuuttuja oli, että sevelameerikarbonaatti vähensi seerumin fosforia lumelääkkeeseen verrattuna, ja keskimääräinen ero pienimmän neliösumman menetelmällä laskettuna oli 0,90 mg/dl. Pediatrisilla potilailla, joilla oli kroonisesta munuaistaudista johtuva hyperfosfatemia,

sevelameerikarbonaatti pienensi seerumin fosforipitoisuuksia 2 viikon mittaisen kiinteäannoksen jakson aikana merkittävästi lumelääkkeeseen verrattuna. Hoitovaste säilyi pediatriisilla potilailla, jotka saivat sevelameerikarbonaattia 6 kuukauden mittaisen avoimen annostitusjakson aikana. Hoidon päättyessä pediatriisista potilaista 27 % oli saavuttanut ikäänsä vastaavan seerumin fosforipitoisuuden. Hemodialyysipotilaiden alaryhmässä osuus oli 23 % ja peritoneaalidialyysipotilaiden alaryhmässä 15 %. Kehon pinta-alalla ei ollut vaikutusta hoitovasteeseen 2 viikon mittaisen kiinteäannoksen jakson aikana, mutta hoitovastetta ei sen sijaan todettu pediatriisilla potilailla, joilla fosforipitoisuudet olivat tutkimuksen sisäänottokriteerien mukaiset, mutta <7,0 mg/dl. Suurin osa sevelameerikarbonaattiin liittyvistä tai mahdollisesti liittyvistä ilmoitetuista haittatapahtumista oli luonteeltaan gastrointestinaalisia. Tutkimuksen aikana ei todettu sevelameerikarbonaatin käyttöön liittyviä uusia riskejä tai turvallisuussignaaleja.

5.2 Farmakokineetiikka

Sevelameerikarbonaatilla ei ole tehty farmakokineettisiä tutkimuksia. Sevelameerihydrokloridi, joka sisältää saman vaikuttavan osan kuin sevelameerikarbonaatti, ei imeydy ruoansulatuskanavasta, kuten on vahvistettu terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä imeytymistutkimuksessa.

Yhden vuoden mittaisessa kliinisessä tutkimuksessa ei havaittu näyttöä sevelameerin keräytymisestä. Sevelameerin imeytymisen ja keräytymisen mahdollisuutta pitkäaikaishoidossa (> yksi vuosi) ei voida kuitenkaan täysin sulkea pois.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja genotoksisuutta koskevien sevelameerilla tehtyjen konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Suun kautta otettavan sevelameerihydrokloridin karsinogeenisuustutkimuksia tehtiin hiirillä (annokset korkeintaan 9 g/kg/vrk) ja rotilla (0,3, 1 tai 3 g/kg/vrk). Suuren annoksen saaneilla koirasrotilla (kaksi kertaa suurempi kuin vastaava ihmisille annettu enimmäisannos 14,4 g) virtsarakon transiosellulaarisen papillooman esiintyvyys suureni. Hiirillä ei havaittu tuumoriesiintyvyyden suurenemista (kolme kertaa suurempi kuin vastaava ihmisille annettu enimmäisannos).

Nisäkkäiden sytogenetiikkatutkimuksessa *in vitro* (metabolisella aktivaatiolla) sevelameerihydrokloridi lisäsi tilastollisesti merkittävästi rakenteellisten kromosomipoikkeamien määrää. Sevelameerihydrokloridi ei ollut mutageeninen Amesin takaisinmutaatiokokeessa.

Rotilla ja koirilla suoritetuissa tutkimuksissa sevelameeri vähensi rasvaliukoisten D-, E- ja K-vitamiinien (hyytymistekijöitä) ja foolihapon imeytymistä.

Luutumishäiriöitä todettiin useissa kohdin naarasrottien sikiöiden luustossa, kun emon saama sevelameeriannos oli kohtalainen tai korkea (pienempi kuin vastaava ihmisille annettu enimmäisannos 14,4 g). Nämä vaikutukset voivat johtua D-vitamiinin vajeesta.

Kun tiineille kaneille annettiin suun kautta otettavaa sevelameerihydrokloridia letkuruokintana organogeneesin aikana, varhaiset resorptiot lisääntyivät korkean annoksen ryhmässä (kaksi kertaa suurempi kuin vastaava ihmisille annettu enimmäisannos).

Sevelameerihydrokloridi ei heikentänyt koiras- tai naarasrottien hedelmällisyyttä tutkimuksessa, jossa sevelameerihydrokloridi annettiin ruoan mukana. Tutkimuksessa naarasrottia hoidettiin 14 päivän ajan ennen parittelua tiineysajan loppuun asti ja koirasrottia 28 päivän ajan ennen parittelua. Suurin tutkimuksessa käytetty annos oli 4,5 g/kg/vrk (kaksi kertaa suurempi kuin vastaava ihmisille annettu enimmäisannos 13 g/vrk, joka perustuu kehon suhteellisen pinta-alan vertailuun).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

vedetön kolloidinen piidioksidi
esigelatinoitu tärkkelys
magnesiumstearaatti

Kalvopäällyste:

hypromelloosi 15Cp (E464)
HPMC 2910/ Hypromelloosi 5Cp (E464)
asetyloidut monoglyseridit FCC (E472a)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.
Ensimmäisen avaamisen jälkeen: 60 päivää

6.4 Säilytys

Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Valkoinen läpinäkymätön HDPE-purkki, jossa on 30 tai 180 tablettia, lapsiturvallinen polypropyleenikorkki ja folio induktiitiiviste.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.
Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str., 15351 Pallini, Attiki
Kreikka

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

31555

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

02.11.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sevelamer Pharmathen 800 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 800 mg sevelamerkarbonat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Sevelamer Pharmathen 800 mg filmdragerade tabletter är vita till benvita, ovala, bikonvexa med C800 präglat på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Sevelamer Pharmathen är indicerat för kontroll av hyperfosfatemi hos vuxna dialyspatienter som får hemodialys eller peritonealdialys.

Sevelamer Pharmathen är även indicerat för behandling av hyperfosfatemi hos vuxna patienter med kronisk njursjukdom med serumfosfor $\geq 1,78$ mmol/l och som inte får dialys.

Sevelamer Pharmathen skall användas som en bland flera behandlingsmetoder, vilka kan innefatta kalciumtillskott, 1,25-dihydroxivitamin D₃ eller en av dess analoger för att kontrollera utvecklingen av renal skelettsjukdom.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Startdos

Rekommenderad startdos av sevelamerkarbonat är 2,4 g eller 4,8 g per dag baserat på kliniska behov och serumfosfornivån. Sevelamer Pharmathen måste tas tre gånger per dag i samband med måltid.

Serumfosfornivå hos patienter	Total daglig dos av sevelamerkarbonat som ska tas vid 3 måltider per dag
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*

*Plus påföljande titrering, se avsnitt ”Titrering och underhåll”

För patienter som tidigare stått på fosfatbindare (sevelamerhydroklorid eller kalciumbaserad) ska Sevelamer Pharmathen ges på gram-för-gram-basis med monitorering av serumfosfornivåerna för att garantera optimala dagliga doser.

Titrering och underhåll

Serumfosfornivåerna måste kontrolleras och dosen av sevelamerkarbonat titreras i steg om 0,8 g tre gånger dagligen (2,4 g/dag) med 2–4 veckors mellanrum tills en godtagbar serumfosfornivå uppnåtts. Därefter bör fosfatnivåerna kontrolleras regelbundet.

Patienter som tar Sevelamer Pharmathen ska följa sina ordinerade dieter.

I klinisk praxis kommer behandlingen att vara kontinuerlig, baserat på behoven av att kontrollera serumfosfornivåerna och den dagliga dosen förväntas vara i genomsnitt cirka 6 g per dag.

Särskilda patientgrupper

Äldre patienter

Ingen dosjustering behövs hos äldre patienter.

Nedsatt leverfunktion

Inga studier har utförts hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för sevelamerkarbonat för barn under 6 år eller hos barn med en kroppsyta under 0,75 m² har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Säkerhet och effekt för sevelamerkarbonat för barn över 6 år och med en kroppsyta större än 0,75 m² har fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1.

Administreringssätt

Oral användning.

Tabletterna ska sväljas hela och får inte krossas, tuggas eller delas i bitar före administrering. Sevelamer Pharmathen bör intas med mat och inte på tom mage.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Hypofosfatem
- Tarmobstruktion.

4.4 Varningar och försiktighet

Säkerhet och effekt av sevelamerkarbonat har inte fastställts hos vuxna patienter med kronisk njursjukdom som inte får dialys och har ett serumfosforvärde < 1,78 mmol/l. Därför rekommenderas sevelamerkarbonat för närvarande inte till dessa patienter.

Säkerhet och effekt av sevelamerkarbonat har inte fastställts hos patienter med följande sjukdomar:

- dysfagi
- sväljstörningar
- svåra gastrointestinala motilitetsstörningar inklusive obehandlad eller svår gastropares, retention av maginnehåll och onormal eller oregelbunden tarmtömning
- aktiv inflammatorisk tarmsjukdom
- större operation i magtarmkanalen

Behandling av dessa patienter med Sevelamer Pharmathen ska endast påbörjas efter noggrann nytta/riskbedömning. Om behandling påbörjas, ska patienter med dessa sjukdomar övervakas. Behandling med Sevelamer Pharmathen ska omvärderas hos patienter som utvecklar svår förstoppning eller andra allvarliga gastrointestinala symtom.

Tarmobstruktion och ileus/subileus

I mycket sällsynta fall har tarmobstruktion och ileus/subileus observerats hos patienter under behandling med sevelamerhydroklorid, vilket innehåller samma aktiva del som sevelamerkarbonat. Förstoppning kan vara ett föregående symtom. Patienter med förstoppning bör noggrant följas under behandling med Sevelamer Pharmathen. Behandlingen bör utvärderas på nytt för patienter som utvecklar svår förstoppning eller andra svåra gastrointestinala symtom.

Fettlösliga vitaminer och folatbrist

Patienter med kronisk njursjukdom kan utveckla låga nivåer av fettlösligt vitamin A, D, E och K, beroende på deras diet och hur allvarlig deras sjukdom är. Man kan inte utesluta att sevelamerkarbonat kan binda fettlösliga vitaminer som finns i intagen föda. För patienter som inte tar vitamintillskott men behandlas med sevelamer ska status för vitamin A, D, E och K i serum bedömas regelbundet. Det rekommenderas att vitamintillskott ges vid behov. Det rekommenderas att patienter med kronisk njursjukdom som inte dialysbehandlas får vitamin D-tillskott (cirka 400 IE av naturligt vitamin D dagligen) vilket kan ingå i ett multivitaminpreparat som tas utöver dosen sevelamerkarbonat. För patienter som behandlas med peritonealdialys rekommenderas extra monitorering av fettlösliga vitaminer och folsyra, eftersom nivåerna av vitamin A, D, E och K inte har mätts i någon klinisk studie hos dessa patienter.

Det finns för närvarande inte tillräckligt med data för att kunna utesluta möjligheten av folatbrist vid långtidsbehandling med sevelamerkarbonat. Hos patienter som behandlas med sevelamer men som inte tar extra folsyra ska utvärderas regelbundet.

Hypokalcemi/Hyperkalcemi

Patienter med kronisk njursjukdom kan utveckla hypokalcemi eller hyperkalcemi. Sevelamerkarbonat innehåller inte kalcium. Serumkalciumnivåer ska därför monitoreras regelbundet och elementärt kalcium ska ges som tillskott vid behov.

Metabol acidosis

Patienter med kronisk njursjukdom är predisponerade för att utveckla metabol acidosis. Som del av god klinisk sed rekommenderas därför monitorering av serumnivåerna av bikarbonat.

Peritonit

Patienter som får dialys är utsatta för vissa infektionsrisker som är specifika för dialysmodaliteten. Peritonit är en känd komplikation för patienter som får peritonealdialys och i en klinisk studie med sevelamerhydroklorid rapporterades ett större antal fall av peritonit i sevelamergruppen än i kontrollgruppen. Patienter som behandlas med peritonealdialys ska monitoreras noga så att man kan garantera korrekt användning av lämplig aseptisk metod med snabb upptäckt och hantering av tecken och symtom som hänger samman med peritonit.

Sväljsvårigheter eller risk för att sätta i halsen

Sällsynta fall av svårighet att svälja sevelamerkarbonat tabletter har rapporterats. Många av fallen rör patienter med komorbida tillstånd, bland annat sväljsvårigheter eller esofageala abnormiteter. Korrekt sväljförmåga bör övervakas noggrant hos patienter med komorbida tillstånd. Användning av sevelamerkarbonatpulver bör övervägas för patienter med kända sväljsvårigheter.

Hypotyroidism

Tätare övervakning av patienter med hypotyroidism vid samadministrering av sevelamerkarbonat och levotyroxin rekommenderas (se avsnitt 4.5).

Hyperparatyroidism

Sevelamerkarbonat är inte indicerat för kontroll av hyperparatyroidism. Hos patienter med sekundär hyperparatyroidism ska sevelamerkarbonat användas som en del av en multipel terapeutisk metod, vilken kan innefatta kalcium som tillskott, 1,25-dihydroxivitamin D₃ eller en av dess analoger för att sänka nivåerna av intakt parathormon (iPTH).

Inflammatoriska magtarmsjukdomar

Fall av allvarliga inflammatoriska sjukdomar i olika delar av magtarmkanalen (inklusive allvarliga komplikationer såsom blödning, perforation, ulceration, nekros, kolit och knutor i tarmslemhinnan i kolon och caecum), associerade med förekomst av sevelamerkristaller (se avsnitt 4.8). Inflammatoriska sjukdomar kan försvinna efter avslut av sevelamerbehandling. Behandlingen med sevelamerkarbonat bör utvärderas på nytt hos patienter som utvecklar svåra gastrointestinala symtom.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Dialys

Interaktionsstudier har inte utförts på patienter som genomgår dialys.

Ciprofloxacin

I interaktionsstudier på friska försökspersoner sänkte sevelamerhydroklorid, vilket innehåller samma aktiva del som sevelamerkarbonat, biotillgängligheten för ciprofloxacin med cirka 50 % när det samadministrerades med sevelamerhydroklorid i en singeldosstudie. Följaktligen bör inte sevelamerkarbonat tas samtidigt som ciprofloxacin.

Ciklosporin, mykofenolatmofetil och takrolimus hos transplanterade patienter

Reducerade nivåer av ciklosporin, mykofenolatmofetil och takrolimus har rapporterats hos transplantationspatienter vid samadministrering med sevelamerhydroklorid utan några kliniska följder (t.ex. transplantatavstötning). Möjligheten för en interaktion kan inte uteslutas och en noggrann monitorering av blodkoncentrationerna av ciklosporin, mykofenolatmofetil och takrolimus bör beaktas under användningen av kombination och efter dess utsättning.

Levotyroxin

Mycket sällsynta fall av hypotyreoidism har rapporterats hos patienter som samtidigt fått sevelamerhydroklorid, vilket innehåller samma aktiva del som sevelamerkarbonat, och levotyroxin. Därför rekommenderas tätare monitorering av nivåerna av tyreoidestimulerande hormon hos patienter som får sevelamerkarbonat och levotyroxin.

Läkemedel mot hjärtarytmi och epilepsi

Patienter som tar antiarytmika för att kontrollera arytmier och antiepileptika för att kontrollera epileptiska anfall uteslöts från kliniska prövningar. Därför kan eventuell minskning av absorptionen inte uteslutas. Antiarytmika ska tas minst en timme före eller tre timmar efter Sevelamer Pharmathen och blodövervakning kan övervägas.

Protonpumpshämmare

Efter marknadsföring har mycket sällsynta fall av förhöjda fosfatnivåer rapporterats hos patienter som tagit protonpumpshämmare tillsammans med sevelamerkarbonat. Försiktighet bör iaktas när protonpumpshämmare förskrivs till patienter som samtidigt behandlas med Sevelamer Pharmathen. Serumfosfatnivåer ska övervakas och Sevelamer Pharmathen dosen justeras därefter.

Biotillgänglighet

Sevelamerkarbonat är inte en förening som absorberas och kan påverka biotillgängligheten för andra läkemedel. Vid administrering av ett läkemedel där en reducerad biotillgänglighet skulle kunna ha en kliniskt signifikant effekt på säkerhet eller effektivitet, så ska läkemedlet administreras minst en timme före eller tre timmar efter sevelamerkarbonat. Alternativt bör läkaren beakta monitorering av nivåerna i blodet.

Digoxin, warfarin, enalapril eller metoprolol

I interaktionsstudier på friska försökspersoner hade sevelamerhydroklorid, vilket innehåller samma aktiva del som sevelamerkarbonat, ingen effekt på biotillgängligheten för digoxin, warfarin, enalapril eller metoprolol.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data från behandling av gravida kvinnor med sevelamer saknas. Djurstudier har visat vissa reproduktionstoxikologiska effekter när sevelamer administrerades till råttor i höga doser (se avsnitt 5.3). Sevelamer har även visats reducera absorptionen av flera vitaminer inklusive folsyra (se avsnitt 4.4 och 5.3). Risken för människa är okänd. Sevelamerkarbonat skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt och först sedan en noggrann analys av risk/nytta har utförts för såväl moder som foster.

Amning

Det är okänt om sevelamer utsöndras i modersmjölk hos människa. Eftersom sevelamer inte absorberas tyder det på att utsöndring av sevelamer i modersmjölk är osannolik. Ett beslut om att fortsätta/avbryta amning eller att fortsätta/avbryta behandling med sevelamerkarbonat bör fattas med hänsyn till nyttan med amning för barnet och nyttan med sevelamerkarbonatbehandling för modern.

Fertilitet

Det finns inga data om effekten av sevelamer på fertiliteten hos människa. Djurstudier har visat att sevelamer inte försämrar fertiliteten hos råttor av hankön eller honkön vid exponering för en human ekvivalent dos, 2 gånger den maximala kliniska prövningsdosen på 13 g/dag, baserat på en jämförelse av relativ kroppsytta.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Sevelamer har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De oftast förekommande biverkningarna ($\geq 5\%$ av patienterna) fanns alla i organsystemklassen magtarmkanalen. De flesta av dessa biverkningar var lindriga till måttliga.

Lista med biverkningar i tabellform

Säkerheten för sevelamer (antingen som karbonat eller hydrokloridsalt) har undersökts i flera kliniska prövningar med totalt 969 deltagande hemodialyspatienter med behandlingsduration på 4–50 veckor (724 patienter behandlade med sevelamerhydroklorid och 245 med sevelamerkarbonat), 97 peritonealdialyspatienter med behandlingsduration på 12 veckor (alla behandlade med sevelamerhydroklorid) och 128 patienter med kronisk njursjukdom som inte fick dialys med behandlingsduration på 8 till 12 veckor (79 patienter behandlade med sevelamerhydroklorid och 49 med sevelamerkarbonat).

Biverkningar som inträffade under kliniska studier eller som rapporterades spontant efter marknadsföring är listade efter frekvens i nedanstående tabell. Rapporteringsfrekvensen klassificeras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgänglig data).

MeDRA: klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Mycket sällsynta	ingen känd frekvens
Immunsystemet				Överkänslighet*	
Magtarmkanalen	Illamående, kräkningar, smärta i övre delen av buken, förstoppning	Diarré, dyspepsi, flatulens, buksmärta			Tarmobstruktion, ileus/subileus, tarmperforation ¹ , gastrointestinal blödning ^{*1} , tarmulceration ^{*1} , gastrointestinal nekros ^{*1} , kolit ^{*1} , knutor i tarmslemhinnan ^{*1}
Hud och subkutan vävnad					Klåda, utslag
Undersökningar					Deposition av sevelamerkristaller i tarmslemhinnan ^{*1}

*efter marknadsföring

¹ Se varning angående inflammatoriska magtarmsjukdomar i avsnitt 4.4

Pediatrik population

Generellt liknar säkerhetsprofilen för barn och ungdomar (6 till 18 år) säkerhetsprofilen för vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via (se detaljer nedan):

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för

läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Sevelamerhydroklorid, vilket innehåller samma aktiva del som sevelamerkarbonat, har getts till friska försökspersoner i doser på upp till 14 gram per dag under åtta dagar utan biverkningar. Hos patienter med kronisk njursjukdom var den högsta dagliga medeldosen som undersökts 14,4 gram sevelamerkarbonat som en enstaka daglig dos.

Symtomen som har observerats vid överdosering liknar listan med biverkningar i avsnitt 4.8, inklusive främst förstoppning och andra kända gastrointestinala störningar.

Lämplig symptomatisk behandling bör ges.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: behandling av hyperfosfatemi, ATC-kod: V03A E02.

Verkningsmekanism

Sevelamer Pharmathen innehåller sevelamer, en icke-absorberad fosfatbindande tvärbunden polymer, fri från metall och kalcium. Sevelamer innehåller flera aminer separerade med en kolatom från polymerstommen vilken blir protoniserad i magsäcken. Dessa protoniserade aminer binder negativt laddade joner såsom dietärt fosfat i tarmen.

Farmakodynamisk effekt

Genom att binda fosfat i magtarmkanalen och minska absorption sänker sevelamer fosforkoncentrationen i serum. Regelbunden monitorering av serumfosfornivåerna är alltid nödvändigt under administrering av fosfatbindare.

Klinisk effekt och säkerhet

I två randomiserade, kliniska crossover-studier har man visat att sevelamerkarbonat var terapeutiskt likvärdigt med sevelamerhydroklorid och därför effektivt för att kontrollera serumfosfor hos patienter med kronisk njursjukdom på hemodialys.

Den första studien visade att sevelamerkarbonatabletter som gavs tre gånger per dag var likvärdigt med sevelamerhydrokloridtabletter som gavs tre gånger per dag till 79 hemodialyspatienter som behandlades under två randomiserade 8-veckors behandlingsperioder (genomsnittliga tidsviktade medelvärden för serumfosfor var $1,5 \pm 0,3$ mmol/L för både sevelamerkarbonat och sevelamerhydroklorid). Den andra studien visade att sevelamerkarbonatpulver som gavs tre gånger per dag var likvärdigt med sevelamerhydrokloridtabletter som gavs tre gånger per dag till

31 hemodialyspatienter med hyperfosfatemi (definierat som serumfosfornivåer $\geq 1,78$ mmol/L) under två randomiserade 4-veckors behandlingsperioder (genomsnittliga tidsviktade medelvärden för serumfosfor var $1,6 \pm 0,5$ mmol/L för sevelamerkarbonatpulver och $1,7 \pm 0,4$ mmol/l för sevelamerhydrokloridtabletter).

I de kliniska studierna på hemodialyspatienter hade sevelamer ensamt inte någon konsekvent och kliniskt signifikant effekt på iPTH. I 12-veckorsstudien på peritonealdialyspatienter sågs dock liknande iPTHreduktioner jämfört med patienter som fick kalciumacetat. Hos patienter med sekundär hyperparatyroidism ska sevelamerkarbonat användas som en del av en multipel terapeutisk metod, vilken kan innefatta kalcium som tillskott, 1,25-dihydroxivitamin D₃ eller en av dess analoger för att sänka nivåerna av iPTH.

Sevelamer har visat sig binda gallsyra in vitro och in vivo i försök med djurmodeller. Gallsyrebinding genom jonbytarhartser är en väletablerad metod för att sänka blodkolesterol. I kliniska prövningar av sevelamer sjönk både genomsnittligt totalt kolesterol och LDL-kolesterol med 15–39 %. Kolesterolänkningen har observerats efter 2 veckors behandling och upprätthålls med långvarig behandling. Nivåerna av triglycerider, HDL-kolesterol och albumin förändrades inte efter sevelamerbehandling.

Eftersom sevelamer binder gallsyror kan det påverka absorptionen av fettlösliga vitaminer som A, D, E och K.

Sevelamer innehåller inte kalcium och sänker incidensen av hyperkalcemiepisoder jämfört med patienter som enbart använder kalciumbaserade fosfatbindare. Effekterna av sevelamer på fosfor och kalcium har visats kvarstå under en studie med ett års uppföljning. Denna information hämtades från studier i vilka sevelamerhydroklorid användes.

Pediatrik population

Sevelamerkarbonats säkerhet och effekt hos hyperfosfatiska barn med kronisk njursjukdom utvärderades i en multicenterstudie med en 2-veckors, randomiserad, placebokontrollerad, fast dosperiod följt av en 6 månaders singelarm, öppen, dositreringsperiod. Sammanlagt 101 patienter (6 till 18 år gamla med ett BSAintervall på 0,8 m² till 2,4 m²) randomiserades i studien. 49 patienter fick sevelamerkarbonat och 51 fick placebo under 2 veckors fast dosperiod. Därefter fick alla patienter sevelamerkarbonat för 26 veckors dositreringsperiod. Studien nådde sin primära endpoint, vilket innebär att sevelamerkarbonat reducerade serumfosfor med medelförändring (LS = least square) på -0,90 mg/dl jämfört med placebo och sekundära effekt endpoints. Hos pediatrika patienter med hyperfosfatemi sekundärt till kronisk njursjukdom minskade sevelamerkarbonat signifikant serumfosfornivåer jämfört med placebo under en 2-veckors fast dosperiod. Behandlingsvaret upprätthölls hos de barn som fick sevelamerkarbonat under 6 månaders öppen dositreringsperiod. 27% av barnen nådde sin ålders lämpliga serumfosfornivå vid slutet av behandlingen. Dessa siffror var 23% och 15% i subgrupperna av patienter med hemodialys respektive peritonealdialys. Behandlingsvaret under 2 veckors fast dosperiod påverkades inte av kroppsytan (BSA), däremot observerades inget behandlingssvar hos barn med kvalificerande fosfornivåer < 7,0 mg/dl. De flesta av biverkningarna rapporterade som relaterade eller eventuellt relaterade till sevelamerkarbonat var gastrointestinala. Inga nya risker eller säkerhetssignaler identifierades med användning av sevelamerkarbonat under studien.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiska studier har inte utförts med sevelamerkarbonat. Sevelamerhydroklorid, vilket innehåller samma aktiva del som sevelamerkarbonat, absorberas inte från magtarmkanalen, vilket bekräftar genom en absorptionsstudie på friska försökspersoner.

I en klinisk prövning som pågick under ett år sågs inga tecken på ackumulation av sevelamer. Det går dock inte att helt utesluta potentiell absorption och ackumulation av sevelamer under långvarig kronisk behandling (> 1 år).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, upprepade dosotoxicitet samt genotoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Karcinogenicitetsstudier med oral sevelamerhydroklorid utfördes på möss (doser på upp till 9 g/kg/dag) och råttor (0,3, 1 eller 3 g/kg/dag). Det fanns en ökad incidens av uroteliala papillom i urinblåsan hos hanrättor i högdosgruppen (human ekvivalent dos två gånger den maximala kliniska prövningsdosen på 14,4 g). Det fanns ingen ökad incidens av tumörer hos möss (human ekvivalent dos 3 gånger den maximala kliniska prövningsdosen).

I ett cytogenetiskt mammalietest in vitro med metabol aktivering orsakade sevelamerhydroklorid en statistiskt signifikant ökning av antalet strukturella kromosomavvikelser. Sevelamerhydroklorid var inte mutagent i Ames bakteriella mutationstest.

Hos råttor och hundar reducerade sevelamer absorptionen av fettlöslig vitamin D, E och K (koagulationsfaktorer) och folsyra.

Brister i skelettbenbildning observerades på flera ställen hos foster till honrättor som doserats med sevelamer vid intermediära och höga doser (human ekvivalent dos lägre än den maximala kliniska prövningsdosen på 14,4 g). Effekterna kan vara sekundära till vitamin D-brist.

Hos dräktiga kaniner som gavs orala doser av sevelamerhydroklorid med sondmatning under organgenesis uppkom en ökning av tidiga resorptioner i högdosgruppen (human ekvivalent dos två gånger den maximala kliniska prövningsdosen).

Sevelamerhydroklorid försämrade inte fertiliteten hos han- och honrättor i en studie med dietär administrering där honorna behandlades från 14 dagar före parning och under hela gestationen och hanarna behandlades under 28 dagar före parning. Den högsta dosen i denna studie var 4,5 g/kg/dag (human ekvivalent dos 2 gånger den maximala kliniska prövningsdosen på 13 g/dag, baserat på en jämförelse av relativ kroppsytta).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

kolloidal vattenfri kiseldioxid
pregelatiniserad stärkelse
magnesiumstearat

Filmdragering:

hypromellos 15Cp (E464)
HPMC 2910/Hypromellos 5Cp (E464)
acetylerade monoglycerider FCC (E472a)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Efter första öppnande: 60 dagar

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.
Inga särskilda temperaturanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vit ogenomskinlig HDPE-flaska med 30 eller 180 tabletter, barnsäkert polypropenlock och en försegling.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.
Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion str., 15351 Pallini, Attiki
Grekland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

31555

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 27 november 2014
Datum för den senaste förnyelsen: 05 april 2019

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

02.11.2023