

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Sevelamer Avansor 800 mg tabletti, kalvopäällysteinen

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 800 mg sevelameerikarbonaattia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Yksi tabletti sisältää 286,25 mg laktoosimonohydraattia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Soikeita, valkoisia tai melkein valkoisia kalvopäällysteisiä tabletteja (20 mm x 7 mm) ilman jakouraa. Tablettien toisella puolella on merkintä ”SVL”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Sevelamer Avansor-valmiste on tarkoitettu hyperfosfatemian hoitoon aikuisille hemodialyysi- ja peritoneaalidialyysipotilaille.

Sevelamer Avansor-valmiste on myös tarkoitettu hyperfosfatemian hoitoon kroonista munuaistautia sairastavilla aikuisilla, jotka eivät saa dialyysihoidoa ja joiden seerumin fosforipitoisuus on > 1,78 mmol/l.

Munuaisperäisen luusairauden ehkäisemiseksi Sevelamer Avansor-valmisteen tulisi olla osa kokonaisuhoitoa, 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 kliinisen tarpeen ja seerumin fosforipitoisuuden mukaan. Sevelamer Avansor-valmiste tulee ottaa kolme kertaa päivässä 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 fosfaattinsitojia (sevelameerihydrokloridia tai kalsiumpohjaisia), Sevelamer Avansor-valmistetta tulee antaa gramma grammaa kohden samalla, kun seurataan seerumin fosforipitoisuutta. Näin varmistetaan optimaalinen päivittäinen annos.

Titraus ja ylläpito

Seerumin fosforipitoisuutta tulee seurata ja sevelameerikarbonaattiannosta titrata 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.

Sevelameerikarbonaattia 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

Sevelamer Avansor-valmisteen 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.

Sevelamer Avansor-valmisteen 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

Sevelameeri annetaan pediatrialle potilaille oraalisuspensiona, sillä tablettimuoto ei sovellu tälle potilasryhmälle.

Antotapa

Suun kautta.

Tabletit tulee nielaista kokonaisina, eikä niitä saa murskata, pureskella tai jakaa osiin ennen lääkkeen antoa. Sevelamer Avansor otetaan aterian yhteydessä eikä sitä pidä ottaa tyhjään 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 sitä ei tällä hetkellä suositella näille potilaille.

Sevelamer Avansor-valmisteen 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 Avansor-hoidon saa aloittaa vain huolellisen hyötyjen ja riskien arvioinnin jälkeen. Jos hoito aloitetaan, potilasta on seurattava, jos hänellä on jokin näistä sairauksista. Sevelamer Avansor-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 (kapseleilla/tableteilla) aikana. Tämä sisältää saman vaikuttavan osan kuin sevelameerikarbonaatti. Ummetus saattaa olla ennako-oire. Potilaita, joilla esiintyy ummetusta, on tarkkailtava huolellisesti Sevelamer Avansor-hoidon aikana. 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 suositeltava antaa D-vitamiinilisä (noin 400 IU luontaista D-vitamiinia vuorokaudessa). Tämä määrä voi olla monivitamiinivalmisteessa, joka otetaan eri aikaan sevelameerikarbonaatti-annoksen kanssa. Peritoneaalidialyysipotilailla suositellaan lisäksi rasvaliukoisten vitamiinien ja foolihapon pitoisuuksien valvontaa, sillä A-, D-, E- ja K-vitamiinitasoja ei mitattu näillä potilailla tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa.

Tällä hetkellä ei ole riittävä 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

Sevelamer Avansor-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. Sevelameerikarbonaatti-jauhe oraalisuspensiota varten-valmisteen 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

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

Tulehdukselliset ruoansulatuskanavan häiriöt

Kirjallisuudessa 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. Sevelameerikarbonaattihoito on arvioitava uudelleen potilailla, joilla esiintyy vaikeita ruoansulatuskanavan oireita.

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää laktoosia. Valmistetta ei tule käyttää potilaille, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, totaali laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö.

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 kunsevelameerikarbonaatti, 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 klinisiä 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 Avansor-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 Avansor-hoitoa. Seerumin fosfaattipitoisuuksia on seurattava ja Sevelamer Avansor-valmisteen annosta on säädettävä niiden mukaisesti.

Biologinen hyötyosuus

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

Digoksiini, varfariini, enalapriili tai metoprololi

Sevelameerihydrokloridi, joka sisältää saman vaikuttavan osan kuin Sevelamer Avansor-valmiste, ei vaikuttanut digoksiinin, varfariinin, enalapriilin tai metoprololin biologiseen hyötyosuuteen terveillä vapaaehtoisilla tehdyissä yhteisvaikutustutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Sevelameerin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole tietoa tai tietoa on vähän. 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 sevelameerikarbonaatti-hoidon jatkamisesta tai lopettamisesta tulee ottaa huomioon lapsen saama hyöty imetyksestä sekä äidin saama hyötysevelameerikarbonaatista.

Hedelmällisyys

Ei ole olemassa tietoja sevelameerin vaikutuksista ihmisten fertilitettiin. Eläintutkimuksissa on osoitettu, että sevelameeri ei heikentänyt fertilitettä 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 ($\geq 5\%$:lla potilaista) haittavaikutukset liittyivät ruoansulatuselimistöön. Useimmat näistä haittavaikutuksista olivat voimakkuudeltaan lieviä tai kohtalaisia.

Haittavaikutusluettelotaulukko

Sevelameerin (joko karbonaattina tai hydrokloridisuoloina) turvallisuutta on tutkittu useissa kliinisissä tutkimuksissa. Näihin tutkimuksiin osallistui 969 hemodialyysipotilasta (724 potilasta sai sevelameerihydrokloridihoidoa ja 245 sevelameerikarbonaattihoidoa), joiden hoitajakso oli 4–50 viikkoa, 97 peritoneaaldialyysipotilasta (kaikki saivat sevelameerihydrokloridihoidoa), joiden hoitajakso oli 12 viikkoa, ja 128 kroonista munuaistautipotilasta, jotka eivät olleet dialyysihoidossa (79 potilasta sai sevelameerihydrokloridihoidoa ja 49 sevelameerikarbonaattihoidoa) 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 ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

MeDRA elinluokkajärjestelmä	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 kudος					Kutina, ihottuma
Tutkimukset					Kiteiden keräytyminen suolistoon ^{*1}

*markkinoille tulon jälkeen

¹Ks. tulehduksellisia ruoansulatuskanavan häiriöitä koskeva varoitus kohdassa 4.4

Pediatriset potilaat

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

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-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 ruuansulatuskanavan häiriöt.

Potilasta on hoidettava asianmukaisesti oireiden mukaan.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut lääkevalmisteet, hyperkalemia- ja hyperfosfatemia-lääkkeet. ATC-koodi: V03A E02.

Vaikutusmekanismi

Sevelamer Avansor-tabletit sisältävät sevelameeria, ruuansulatuskanavasta imeytymätöntä, fosfaattia sitovaa ristisidottua 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 fosforipitoisuutta 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 sekä tabletti- että jauhemuodossa olevan, kolmasti vuorokaudessa annostellun 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 hoitojakson 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 hoitojakson 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 yksinomaistenä lääkityksenä annettuna ollut johdonmukaista ja kliinisesti merkittävää vaikutusta iPTH-pitoisuuteen. 12 viikon tutkimuksessa, johon osallistui peritoneaalidialyysipotilaita, havaittiin kuitenkin samanlaisia iPTH:n vähenemiä kuin potilailla, jotka saivat kalsiumasetaatia. Potilailla, joilla on sekundaarinen hyperparatyreoosi, Sevelamer Avansor-valmisteen tulisi olla osa kokonaishoitoa, joka mahdollisesti sisältää kalsiumlisän, 1,25-dihydroksi-D3-vitamiinia tai sen analogeja 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-kolesteroli- 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 fosfaatinlääkkeitä saavilla potilailla. Sevelameerin vaikutukset fosfori- ja kalsiumtasoihin säilyivät läpi yhden vuoden kestäneen tutkimuksen. Nämä tiedot saatiin tutkimuksista, joissa käytettiin sevelameerihydrokloridia.

Pediatriiset potilaat

Sevelameerikarbonaatin turvallisuutta ja tehoa pediatriisilla potilailla, joilla on hyperfosfatemia ja krooninen munuaistauti, arvioitiin monikeskustutkimuksessa, joka sisälsi 2 viikon mittaisen, satunnaistetun, lumekontrolloidun kiinteäannoksisen jakson ja sen jälkeen 6 kuukauden mittaisen yksiaaraisen avoimen annostitusjakson. Tutkimuksessa satunnaistettiin yhteensä 101 potilasta (jotka olivat 6–18-vuotiaita ja joiden kehon pinta-ala oli 0,8–2,4 m²). Potilaista 49 sai sevelameerikarbonaattia ja 51 lumelääkettä 2 viikon mittaisen kiinteäannoksisen 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. Pediatriisilla potilailla, joilla oli kroonisesta munuaistaudista johtuva hyperfosfatemia, sevelameerikarbonaatti pienensi seerumin fosforipitoisuuksia 2 viikon mittaisen kiinteäannoksisen jakson aikana merkitsevästi 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 kiinteäannoksisen 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 Farmakokinetiikka

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 kestoisessa kliinisessä tutkimuksessa ei havaittu sevelameerin keräytymistä. 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 geenitoksisuutta 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 transitiosellulaarisen 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 merkitsevästi 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:
laktoosimonohydraatti
vedetön kolloidinen piidioksidi
sinkkistearaatti.

Kalvopäällyste:
hypromelloosi (E464)
diasetyloituja monoglyserideja

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

HDPE-pulloja, joissa on kuivausaine.
180, 200 tai 210 tablettia.
360 (2x180), 400 (2x200), 420 (2x210), 540 (3x180), 600 (3x200) ja 630 (3x210) tablettia.

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

Avansor Pharma Oy
Tekniikantie 14
02150 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

28977

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

4.12.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Sevelamer Avansor 800 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 800 mg sevelamerkarbonat.

Hjälpämnen med känd effekt:

En tablett innehåller 286,25 mg laktosmonohydrat

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Ovala, vita till benvita filmdragerade tabletter (20 mm x 7 mm) utan brytskåra. Tabletterna är präglade med "SVL" på ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

Sevelamer Avansor är även indicerat för behandling av hyperfosfatemi hos vuxna patienter med kronisk njursjukdom (CKD) med serumfosfor > 1,78 mmol/l och som inte får dialys.

Sevelamer Avansor 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 Avansor 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 Avansor ges på gram-för-gram-basis med monitorering av serumfosfornivåerna för att garantera optimala dagliga doser.

Titring 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 uppnåts. Därefter bör fosfornivåerna kontrolleras regelbundet.

Patienter som tar sevelamerkarbonat 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 Sevelamer Avansor för barn under 6 år eller hos barn med en kroppsytta (BSA = body surface area) under 0,75 m² har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Säkerhet och effekt för Sevelamer Avansor för barn över 6 år och med en kroppsytta (BSA) >0,75 m² har fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1.

Hos barn bör den orala suspensionen användas, eftersom tabletter inte är lämpliga för denna population.

Administreringssätt

Oral användning.

Tabletterna ska sväljas hela och får inte krossas, tuggas eller delas i bitar före administrering. Sevelamer Avansor 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 Sevelamer Avansor för närvarande inte till dessa patienter.

Säkerhet och effekt av Sevelamer Avansor 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 Avansor ska endast påbörjas efter noggrann nytta/riskbedömning. Om behandling påbörjas, ska patienter med dessa sjukdomar övervakas. Behandling med Sevelamer Avansor 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 (kapslar/tabletter), vilket innehåller samma aktiva del som sevelamerkarbonat. Förstoppning kan vara ett föregående symtom. Patienter med förstoppning bör noggrant följas under behandling med Sevelamer Avansor. Behandlingen bör utvärderas på nytt för patienter som utvecklar svår förstoppning eller andra svåra gastrointestinala symtom.

Fettlösliga vitaminer och folatbrist

Patienter med kronisk njursjukdom (CKD) 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 CKD-patienter 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 CKD 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 CKD 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 Sevelamer Avansor 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

hyperparatyreoidism 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.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukosgalaktosmalabsorption.

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 hypotyroidism 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 (TSH) 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 Avansor 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 Avansor. Serumfosfatnivåer ska övervakas och Sevelamer Avansordosen 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 Sevelamer Avansor, 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 provningsdosen på 13 g/dag, baserat på en jämförelse av relativ kroppsyta.

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 CKD 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).

MedDRA-klassificering av organsystem	Mycket vanliga	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 till:

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 CKD-patienter 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: Medel för behandling av hyperkalemi och hyperfosfatemi, ATC-kod: V03A E02.

Verkningsmekanism

Sevelamer Avansor 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 fosfatkoncentrationen 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 i både tablett- och pulverform administrerat tre gånger per dag var terapeutiskt likvärdigt med sevelamerhydroklorid och därför effektivt för att kontrollera serumfosfor hos CKD-patienter på hemodialys.

Den första studien visade att sevelamerkarbonatpiller som gavs tre gånger per dag var likvärdigt med sevelamerhydrokloridpiller 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 sevelamerhydrokloridpiller 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 sevelamerhydrokloridpiller).

I de kliniska studierna på hemodialyspatienter hade sevelamer ensamt inte någon konsekvent och kliniskt signifikant effekt på iPTH. I en 12-veckorsstudie på peritonealdialyspatienter sågs dock liknande iPTHreduktioner jämfört med patienter som fick kalciumacetat. Hos patienter med sekundär hyperparatyreoidism ska Sevelamer Avansor 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. Gallsyrebindning genom jonbytarhartser är en väletablerad metod för att sänka blodkolesterol. I kliniska prövningar av sevelamer sjönk genomsnittligt totalt kolesterol och LDL-kolesterol med 15–39 %. Kolesterolreduktionen 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. Behandlingssvaret 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. Behandlingssvaret 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 bekräftats 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

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, upprepad dostoxicitet samt gentoxicitet 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 skelettbildning 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:

laktosmonohydrat
kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
zinkstearat

Filmdragering:

hypromellos (E464)
diacetylerade monoglycerider

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

HDPE-burkar med torkämne.

180, 200 eller 210 tabletter.

360 (2x180), 400 (2x200), 420 (2x210), 540 (3x180), 600 (3x200) ja 630 (3x210) tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Avansor Pharma Oy
Teknikvägen 14
02150 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

28977

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

4.12.2020