

## **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 peritoneaaldialyysipotilaille.

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-D<sub>3</sub>-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 fosfaatinlääkkeitä (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 m<sup>2</sup>. Tietoja ei ole saatavilla.

Sevelameerikarbonaatin turvallisuus ja teho on osoitettu yli 6-vuotiailla lapsilla, joiden kehon pinta-ala on yli 0,75 m<sup>2</sup>. 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 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 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 sevelameerihydrokloridihoiton 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 monivitaminivalmisteissa, 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 verrokkiryhmässä. 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 levotyroksiinia (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-D<sub>3</sub>-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 He delmällisyys, 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 ( $\geq 5\%$  :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 <sup>1</sup> , gastrointestinaalinen verenvuoto <sup>*1</sup> ,

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

*\*markkinoille tulon jälkeen*

<sup>1</sup> 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 lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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 munuaistautipotilaille 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 ristsidottua polymeeriä, joka ei sisällä metalleja 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 yksinomaisten lääkkityksenä 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 kokonaihoitoa, 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-kolesterolin- 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.

### Pediatriiset potilaat

Sevelameerikarbonaatin turvallisuutta ja tehoa pediatriisilla potilailla, joilla on hyperfosfatemia ja krooninen munuaistauti, arvioitiin monikeskustutkimuksessa, joka sisälsi 2 viikon mittaisen, satunnaistetun, lumekontrolloidun kiinteäannoksen jakson ja sen jälkeen 6 kuukauden mittaisen yksiaaraisen avoimen annostitrusjakson. Tutkimuksessa satunnaistettiin yhteensä 101 potilasta (jotka olivat 6–18-vuotiaita ja joiden kehon pinta-ala oli  $0,8\text{--}2,4$  m<sup>2</sup>). Potilaista 49 sai sevelameerikarbonaattia ja 51 lumelääkettä 2 viikon mittaisen kiinteäannoksen jakson aikana. Sen jälkeen kaikki potilaat saivat sevelameerikarbonaattia 26 viikon mittaisen annostitrusjakson 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 neliösunnan menetelmällä laskettuna oli  $0,90$  mg/dl. Pediatriisilla 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 pitkäaikashoidossa (> 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 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 merkittävästi rakenteellisten kromosomipoikkeamien määrää. Sevelameerihydrokloridi ei ollut mutageeninen Amesin takaisinmutaatiokokeessa.

Rotilla ja koirilla suoritetuissa tutkimuksissa sevelameeri vähensi rasvaliukoisten D-, E- ja K-vitamiinien (hyyttymistekijöitä) 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**

18.10.2019