

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VELARİX 800 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir film tablet etkin madde olarak 800 mg Sevelamer hidroklorür içerir.

Yardımcı madde(ler):

Mannitol SD 200 101.38 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film Tablet

Krem renkli, eliptik, bikonveks film kaplı tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

VELARİX, hemodiyaliz veya periton diyaliz alan yetişkin hastalarda hiperfosfataminin kontrolünde endikedir. VELARİX, kalsiyum destekleyici supplementleri, 1,25 dihidroksi Vitamin D₃ veya analoglarından bir tanesini içeren multipl tedavi yaklaşımı kapsamında ile renal kemik hastalığının gelişimini kontrol etmek için kullanılmalıdır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Başlangıç dozu:

Fosfat bağlayıcı almayan hastalar için, serum fosfat seviyeleri baz alınarak önerilen VELARİX başlangıç dozu günlük 2.4 g veya 4.8 g'dır. VELARİX günde 3 kez yemeklerle birlikte alınmalıdır.

Fosfat bağlayıcıları almayan hastalarda serum fosfat seviyeleri	NEWMED başlangıç dozu
1.76-2.42 mmol/l (5.5 – 7.5 mg/dl)	Günde 3 kez, 1'er film tablet
> 2.42 mmol/l (> 7.5 mg/dl)	Günde 3 kez, 2'şer film tablet

Daha önce fosfat bağlayıcı alan hastalarda optimum günlük dozu sağlamak için, serum fosfor seviyeleri ölçülerek gram bazında eşdeğer VELARİX dozu verilmelidir.

Titrasyon ve idame tedavisi:

Serum fosfor düzeyleri yakından takip edilmelidir ve VELARİX dozu, serum fosfor düzeyi 1.76 mmol/l (5.5 mg/dl) veya daha düşük değere ulaşacak şekilde ayarlanmalıdır. Serum fosfat seviyesi, stabil serum fosfat düzeylerine ulaşılan kadar her iki ile üç haftada bir ve

daha sonra da düzenli olarak kontrol edilmelidir. Doz, gerekli olduğunda iki haftalık aralıklarda öğün başına 1 tablet artırılabilir veya azaltılabilir. Titrasyon kılavuzu aşağıdaki tabloda verilmektedir:

Doz titrasyon kılavuzu:

Serum fosfor seviyesi	VELARİX dozu
> 5.5 mg/dL (1.76 mmol/l)	2 hafta arayla her öğünde 1 tablet artırılır
3.5 – 5.5 mg/dL (1.13 – 1.76 mmol/l)	Mevcut dozla devam edilir
< 3.5 mg/dL (1.13 mmol/l)	Her öğünde 1 tablet azaltılır

Doz aralığı her öğünde 1 ile 5 adet 800 mg film tablet arasında değişebilir.

Serum fosfor seviyesinin 5 mg/dL veya daha düşük bir seviyeye düşürülmesi için tasarlanan bir Faz 3 çalışmada günlük ortalama doz her öğünde 3 adet 800 mg film tablettir. Çalışılan günlük maksimum doz 13 gramdır.

Bir yıllık klinik çalışmanın kronik fazında kullanılan ortalama gerçek günlük doz 7 gram sevelamerdir.

Uygulama şekli:

Hastalar VELARİX'i yemekler ile almalı ve reçetelenmiş olan diyet listesine bağlı kalmalıdır. Tabletler bütün olarak yutulmalı, çiğnenmemelidirler.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Bu ilacın güvenliliği ve etkinliği 18 yaş altındaki hastalarda belirlenmemiştir. 18 yaşın altındaki çocuklarda VELARİX kullanılması önerilmez.

Pediyatrik popülasyon:

VELARİX'in güvenliliği ve etkinliği 18 yaş altındaki hastalarda belirlenmemiştir. 18 yaşın altındaki çocuklarda VELARİX kullanılması önerilmez.

4.3. Kontrendikasyonlar

- Hipofosfatami veya barsak obstruksiyonlarında
- Etkin madde Sevelamer hidroklorüre veya formülasyonda yer alan yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılık

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

VELARİX'in güvenliliği ve etkinliği aşağıdaki hastalarda çalışılmamıştır:

- Yutma bozukluğu
- Aktif inflamatuvar barsak hastalığı
- Ciddi veya tedavi edilmemiş gastroparesizi, divertiküloz, gastrik içerik retansiyonu ve anormal veya düzensiz barsak hareketleri dahil gastrointestinal motilite bozukluğu,
- Major gastrointestinal cerrahi işlem hikayesi

Dolayısıyla bu bozuklukları olan hastalarda VELARİX kullanıldığı zaman dikkatli olunmalıdır.

Barsak tıkanması ve ileus/subileus

Çok nadir vakalarda, sevelamer hidroklorür ile tedavi sırasında barsak tıkanması ve ileus/subileus olduğu gözlenmiştir. Konstipasyon bu duruma öncülük eden belirti olabilir. Konstipasyon gözlenen hastalar VELARİX ile tedavi edilirken dikkatle izlenmelidir. Ciddi konstipasyon veya diğer ciddi gastrointestinal semptomlar gelişen hastalarda VELARİX tedavisi tekrar değerlendirilmelidir.

Hiperparatriodizm

VELARİX hiperparatriodizmin kontrolünde tek başına endike değildir. Sekonder hiperparatriodizmlili hastalarda VELARİX, kalsiyum destekleyici suplementleri, 1,25 dihidroksi Vitamin D3 veya analoglarından bir tanesini içermesi nedeni ile multipl tedavi yaklaşımı düşüncesi ile intakt paratiroid hormon (iPTH) seviyesini düşürmek için kullanılmalıdır.

Hipokalsemi/hiperkalsemi:

Renal yetersizliği olan hastalarda hipokalsemi veya hiperkalsemi gelişebilir. VELARİX kalsiyum içermez. Serum kalsiyum düzeyleri diyaliz hastalarının normal takiplerinde yapıldığı gibi izlenmelidir. Hipokalsemi durumunda elemental kalsiyum suplement olarak verilmelidir.

Yağda çözünen vitaminler

Diyet alımına ve son dönem renal yetersizliğin gidişine bağlı olarak diyaliz hastaları düşük Vitamin A,D,E ve K seviyeleri geliştirebilir. VELARİX'in, yiyeceklerde bulunan yağda çözünen vitaminleri bağladığı göz ardı edilemez. Bu nedenle, bu vitaminleri almayan hastalarda, Vitamin A, D ve E seviyelerini izlemek ve tromboplastin zamanını ölçerek doğrudan Vitamin K'nın durumunu değerlendirmek düşünülmelidir ve eğer gerekiyorsa vitaminlerle destekleme yapılmalıdır. Klinik çalışmada A, D, E ve K vitaminleri ölçülmediğinden, periton diyalizi alan hastalarda bu vitaminlerin ve folik asitin ayrıca izlenmesi önerilmektedir.

Folat eksikliği

Uzun dönem VELARİX tedavisi sırasında folat eksikliğinin mümkün olmadığını söylemek için şimdilik henüz veri yoktur.

Serum klorür

Serum klorürü, VELARİX tedavisi sırasında klorürün barsak lumeninde fosfor için değiştirilmesi nedeni ile artabilir. Her ne kadar, klinik çalışmalarda klinik olarak önemli bir serum klorür yükselmesi gözlenmese de, serum klorür seviyesi diyaliz hastalarında rutin takiplerde yapıldığı gibi izlenmelidir. Bir gram VELARİX yaklaşık olarak 180 mg (5.1 mEq) klorür içermektedir.

Metabolik asidoz

Kronik renal yetmezliği olan hastalar gelişen metabolik asidoza yatkındır. Sevelamer ile tedavi edilen hastalardaki daha düşük bikarbonat seviyelerinin kalsiyum bazlı bağlayıcılar kullanan hastalar ile karşılaştırıldığı birçok klinik çalışmada diğer fosfor bağlayıcılarından sevelamere geçişte asidozun daha da kötüleştiği bildirilmiştir. Dolayısıyla serum bikarbonat seviyelerinin yakından takip edilmesi önerilmektedir (bkz. Bölüm 4.5).

Hipotroidizm

Sevelamer hidroklorür ve levotiroksini birlikte kullanan hipotroidizm hastalarında yakın takip önerilir.

Anti-aritmik ve anti-nöbet ilaçları

Anti-aritmik ve anti-nöbet ilaçları kullanan hastalara VELARİX reçetelenirken dikkatli olunmalıdır. (Bkz. Bölüm 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri)

Peritonit

Diyaliz alan hastalar, kullanılan diyaliz modalitesine spesifik olarak bazı enfeksiyon risklerine karşı açıktır. Peritonit, periton diyalizi (PD) alan hastalarda bilinen bir komplikasyondur ve sevelamer hidroklorür ile yapılan çalışmalarda birçok peritonit vakası bildirilmiştir. Dolayısıyla, PD alan hastalar, peritonit ile ilişkili herhangi bir belirti veya semptomun acil teşhisi ve tedavisi ile birlikte uygun aseptik tekniğin kullanıldığının garanti altına alınması için yakından takip edilmelidir.

Uzun süreli kronik tedavi

Sevelamer'in bir yıldan fazla kronik kullanımına ait veri henüz bulunmadığından, Sevelamer'in uzun süreli kronik tedavi esnasındaki potansiyel emilimi ve birikimi tamamıyla dışlanamaz. (Bkz. Bölüm 5.2 Farmakokinetik Özellikler)

VELARİX'in içerisinde bulunan mannitol olması gereken dozdan az olduğu için herhangi bir uyarı gerektirmemektedir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışmaları diyaliz hastalarında yürütülmemiştir.

Sağlıklı gönüllülerde sevelamer hidroklorür ile yapılan bir tek doz çalışmasında, eşzamanlı olarak kullanılan siproflaksasinin biyoyararlanımı %50 oranında düşmüştür. Dolayısıyla sevelamer hidroklorür, siproflaksasin ile eş zamanlı kullanılmalıdır.

Aritmi kontrolü için anti aritmik ilaçlar alanlar ile nöbetlerin kontrolü için anti nöbet ilaçları kullanan hastalar klinik çalışmalara dahil edilmemiştir. Bu ilaçlarla birlikte VELARİX'in kullanılması halinde dikkatli olunmalıdır.

Pazarlama sonrası deneyim sırasında, sevelamer hidroklorür ve Levotiroksinin birlikte kullanımda çok nadir olarak TSH değerlerinde artış bildirilmiştir. Dolayısıyla her iki ilacı kullanan hastalarda TSH seviyelerinin yakından takip edilmesi önerilmektedir.

Transplantasyon hastalarında sevelamer hidroklorür ile birlikte kullanılan siklosporin, mikofenolat mofetil ve takrolimus seviyelerinde, herhangi bir klinik komplikasyon (graft reddi gibi) olmaksızın düşüş bildirilmiştir. Etkileşim olasılığı ekarte edilmediğinden mikofenolat mofetil, siklosporin ve takrolimus ile kombine kullanımda ve bırakılması sonrasında bu ilaçların serum seviyeleri yakından takip edilmelidir.

Sağlıklı gönüllülerde yapılan etkileşim çalışmalarında, sevelamer hidroklorürün digoksin, varfarin, enalapril veya metoprololin biyoyararlanımı üzerine etkisi görülmemiştir.

Sevelamer hidroklorür absorbe edilmediğinden diğer ilaçların biyoyararlanımlarını etkileyebilir. Herhangi bir ilacın uygulanmasıyla bu ilacın biyoyararlanımının azalmasıyla klinik güvenliliği ve etkileri değişebileceğinden bu ilaç VELARİX kullanmadan bir saat önce ya da kullandıktan 3 saat sonra alınmalıdır veya doktor kan düzeylerini izlemeyi göz önünde bulundurmalıdır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Gebelik dönemi

Sevelamerin gebelerde kullanımı ile ilgili veri bulunmamaktadır. Sevelamerin yüksek dozda farelere uygulandığı hayvan çalışmalarında bazı üreme toksisiteleri gösterilmiştir (Bkz. Bölüm 5.3). Sevelamerin ayrıca folik asit de dahil olmak üzere bazı vitaminlerin emilimini azalttığını göstermiştir (Bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 5.3). İnsanlardaki potansiyel riski bilinmemektedir. VELARİX hamilelerde sadece eğer çok açık ihtiyaç varsa ve anne ve fetüsün her ikisi için de dikkatli bir risk/yarar analizi yapıldıktan sonra kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

Sevelamerin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir.

Sevelamerin emilmeyen yapısı anne sütüne sevelamer salınma ihtimalinin olmadığını göstermektedir. Emzirme veya VELARİX tedavisinden birine devam edip etmemeye karar verilirken çocuğun emzirmeden ve annenin VELARİX'den sağlayacağı yarar göz önünde bulundurulmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilite

VELARİX ile üreme yeteneği ve fertilite üzerine insanlarda yapılan klinik çalışma bulunmamaktadır. Sevelamer hidroklorür ile yapılan bir çalışmada, erkek sıçanlara çiftleşmeden 28; dişi sıçanlara 14 gün önce başlanıp dişilerde gebelik süresince devam edildiğinde fertilitenin etkilenmediği gösterilmiştir. Çalışmadaki günlük en yüksek doz 4.5 g/kg'dır (insan eşdeğer dozu klinik çalışma maksimum dozu olan 14.4 gr'lık dozun 3 katıdır)

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makina kullanma yeteneği üzerindeki etkileri için herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Tedavi süresi 54 haftaya varan 244 hemodiyaliz hastası ve tedavi süresi 12 hafta olan 97 periton diyalizi hastasını kapsayan paralel tasarımlı çalışmalarda, muhtemelen ve tahminen sevelamer hidroklorür ile ilişkili olarak gözlenen en sık görülen (hastaların $\geq$ %5'i) istenmeyen etkiler sistem organ sınıflandırmasına göre gastrointestinal bozukluklardır. Bu çalışmalarda (299 hasta) ve kontrolsüz klinik çalışmalarda (384 hasta) muhtemelen ve tahminen sevelamer hidroklorür ile ilişkili veriler görülme sıklıklarına göre listelenmiştir. Bildirilme sıklıkları şu şekildedir: çok yaygın ($\geq$ 1/10), yaygın ($\geq$ 1/100, $<$ 1/10), yaygın olmayan ($\geq$ 1/1000, $<$ 1/100), nadir ($\geq$ 1/10000, $<$ 1/1000), çok nadir ($<$ 1/10000), bilinmiyor (mevcut verilere göre tahmin edilemiyor) şeklinde sınıflandırılmıştır.

Gastrointestinal hastalıkları

Çok yaygın: Bulantı, kusma,

Yaygın: Diyare, dispepsi, flatulans, üst karın ağrısı, konstipasyon

Pazarlama Sonrası Deneyim: sevelamer hidroklorürün onay sonrası kullanımı sırasında kaşıntı, döküntü, karın ağrısı, barsak tıkanması, ileus/subileus, divertikülit ve intestinal perforasyon vakaları raporlanmıştır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonların raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı vakası bildirilmemiştir.

Sevelamer hidroklorür, normal sağlıklı gönüllülere herhangi bir istenmeyen etki görülmezsizin sekiz gün süresince 14 gram/ gün (17 adet VELARİX 800 mg film tablete ekivalan) dozunda verilmiştir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

ATC Kod : V03A E02

Farmakoterapotik grup : Hiperkalemi ve hiperfosfatemi tedavisinde kullanılan ilaçlar

VELARİX etkin madde olarak metal ve kalsiyum içermeyen, absorbe edilmeyen ve bir fosfor bağlayıcı poli (allilamin hidroklorür) polimeri olan sevelamer içermektedir. Sevelamer polimer iskeletten bir karbon ile ayrılan multipl aminler içerir. Bu aminler barsakta kısmen protone olur ve iyon ve hidrojen bağlanması yoluyla fosfor molekülleri ile reaksiyona girer. Bu şekilde, besin yolundaki fosfor bağlanması ile Sevelamer serumdaki fosfor konsantrasyonunu düşürür.

Klinik çalışmalarda sevelamerin hemodiyaliz veya periton diyalizi alan hastalarda serum fosforun düşürülmesinde etkili olduğu gösterilmiştir.

Sevelamer, sadece kalsiyum bazlı fosfor bağlayıcıları kullanan hastalarla karşılaştırıldığında, büyük bir ihtimalle ürünün kendisinin kalsiyum içermemesi nedeni ile hiperkalsemik episodların sıklığını düşürür. Fosfor ve kalsiyum üzerindeki etkilerinin bir yıllık takip ile çalışma süresince korunduğu kanıtlanmıştır.

Sevelamer'in *in-vitro* ve *in-vivo* deneysel hayvan modellerinde safra asitlerini bağladığı gösterilmiştir. Kan kolesterolünün düşürülmesi için iyon değişim resinleri ile safra asitlerinin bağlanması iyi oluşturulmuş bir metottur. Klinik çalışmalarda ortalama toplam ve LDL

kolesterol %15-31 oranında düşmüştür. Bu etki 2 haftadan sonra gözlenmiştir ve uzun süreli tedavide de korunmuştur. Trigliceridler, HDL kolesterol ve albumin değişmemiştir

Hemodiyaliz hastalarında yapılan klinik çalışmalarda, Sevelamer tek başına serum intakt paratiroid hormonu (iPTH) üzerinde devamlı ve klinik olarak anlamlı bir etki oluşturmamıştır. Bununla birlikte periton diyaliz hastalarını içeren 12 haftalık çalışmada kalsiyum asetat alan hastalar ile karşılaştırıldığında benzer iPTH düşüşü görülmüştür. Sekonder hiperparatrioidizmi olan hastalarda sevelamer hidroklorür, kalsiyum destekleyici supplementleri, 1,25 dihidroksi Vitamin D₃ veya analoglarından bir tanesini içermesi nedeni ile multipl tedavi yaklaşımı düşüncesi ile intakt paratiroid hormon (iPTH) seviyesini düşürmek için kullanılmalıdır.

Bir yıllık bir klinik çalışma boyunca, kalsiyum karbonata kıyasla sevelamer hidroklorürün kemik döngüsü veya mineralizasyon üzerinde herhangi bir yan etkisi olmamıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Sevelamer hidroklorür sağlıklı gönüllülerde yapılan tek doz farmakokinetik çalışmaya göre gastrointestinal kanaldan emilmemektedir. Farmakokinetik çalışmalar renal yetersizliği olan hastalarda yapılmamıştır (Bkz Bölüm 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sevelamer ile yapılan klasik güvenlilik farmakolojisi, tekrarlayan doz toksisitesi ve genotoksisite çalışmalarında, insanlara yönelik özel bir tehlike yaratacağına dair klinik veri saptanmamıştır.

Oral sevelamer hidroklorür ile yapılan karsinojenik çalışmalar fareler (9 g/kg/gün dozunakadar) ve sıçanlar (0.3; 1 veya 3 g/kg/gün dozuna kadar) üzerinde yürütülmüştür. Yüksek doz grubundaki erkek sıçanlarda mesane geçiş hücreli papilloma insidansında artış saptanmıştır (insan eşdeğer dozu klinik çalışma maksimum dozu olan 14.4 gr'lık dozun 2 katıdır). Farelerde tümör insidansında artış olmamıştır (insan eşdeğer dozu klinik çalışma maksimum dozunun 3 katıdır)

Metabolik aktivasyon olan *in vitro* memeli sitogenetik testte, sevelamer hidroklorür yapısal kromozom anomalilerinde istatistiksel olarak anlamlı artışa neden olmuştur. Ames bakteriyel mutasyon test sonuçlarına sevelamer hidroklorürün mutajenik olmadığı bildirilmiştir.

Sıçanlarda ve köpeklerde sevelamerin yağda eriyen D, E ve K (koagulasyon faktörü) vitaminleri ile folik asitin emilimini azalttığı gösterilmiştir.

Orta ve yüksek doz sevelamer alan dişi sıçanların fetuslarının farklı bölgelerinde iskelet osifikasyonunda kayıplar gözlenmiştir (insan eşdeğer dozu klinik çalışma maksimum dozu olan 14.4 gr'lık dozdan düşüktür). Bu etkiler D vitamini kaybına ikincil olarak oluşuyor olabilir.

Organogenez döneminde sonda ile sevelamer hidroklorür verilen gebe farelerde, yüksek doz grubunda (insan eşdeğer dozu klinik çalışma maksimum dozunun 2 katıdır) erken rezorpsiyon artışı gelişmiştir.

Sevelamer hidroklorür ile yapılan bir çalışmada, erkek sıçanlara çiftleşmeden 28; dişi sıçanlara 14 gün önce başlanıp dişilerde gebelik süresince devam edildiğinde fertilitenin etkilenmediği gösterilmiştir. Çalışmadaki günlük en yüksek doz 4.5 g/kg/gün'dür (insan eşdeğer dozu klinik çalışma maksimum dozu olan 14.4 gr'lık dozun 3 katıdır).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Her bir film tablette :
Tablet çekirdeğinde;
Mannitol SD 200
Saf su
Etil selüloz
Kolloidal silikon dioksit (200)
Stearik asit

Tablet kaplamasında;
Opadry clear 03K29121*

*HPMC 2910/hipromeloz, triasetin)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf Ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında, orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda OPA/Al/PVC-Al blister ambalajda 180 tablet.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Özel bir gereklilik yoktur.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, “Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği” ve “Ambalaj ve atıklarının kontrolü yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Abdi İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş.
Reşitpaşa Mah. Eski Büyükdere Cad. No.4 34467
Maslak / Sarıyer/ İSTANBUL
Tel: 0212 366 84 00
Faks: 0212 276 20 20

8. RUHSAT NUMARASI

2014/470

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.05.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ