

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RENAGEL 800 mg film tablet

2. KALİTATİF ve KANTİTATİF BİLEŞİM

Herbir film tablet 800 mg Sevelamer hidroklorür içerir.
Yardımcı maddeler için Bkz. bölüm 6.1

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Bir yüzünde “RENAGEL 800“ baskısı olan hemen hemen beyaz, oval tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

RENAGEL, hemodiyaliz veya periton diyaliz alan yetişkin hastalarda hiperfosfataminin kontrolünde endikedir. RENAGEL, kalsiyum destekleyici supplementleri , 1,25 dihidroksi Vitamin D₃ veya analoglarından bir tanesini içeren multipl tedavi yaklaşımı kapsamında 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 RENAGEL başlangıç dozu günlük 2.4 g veya 4.8 g'dır. RENAGEL günde 3 kez yemeklerle birlikte alınmalıdır.

Fosfat bağlayıcıları almayan hastalarda serum fosfat seviyeleri	RENAGEL 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 RENAGEL dozu verilmelidir.

Titrasyon ve idame tedavisi:

Serum fosfor düzeyleri yakından takip edilmelidir ve RENAGEL 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	RENAGEL 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 RENAGEL 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 RENAGEL’i yemekler ile almalı ve reçetelenmiş olan diyet listesine bağlı kalmalıdır. Tabletler bütün olarak yutulmalı, çiğnenmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Bu ilacın güvenliliği ve etkinliği prediyaliz hastalarında belirlenmemiştir. Bu hastalarda RENAGEL kullanılması önerilmez.

Pediyatrik popülasyon:

RENAGEL’in güvenliliği ve etkinliği 18 yaş altındaki hastalarda belirlenmemiştir. 18 yaşın altındaki çocuklarda RENAGEL 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

RENAGEL’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 RENAGEL kullanıldığı zaman dikkatli olunmalıdır.

Barsak tıkanması ve ileus/subileus

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

Hiperparatriodizm

RENAGEL hiperparatriodizmin kontrolünde tek başına endike değildir. Sekonder hiperparatriodizimli hastalarda RENAGEL, 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.

Hipokalsemi/hiperkalsemi:

Renal yetersizliği olan hastalarda hipokalsemi veya hiperkalsemi gelişebilir. RENAGEL kalsiyum içermez. Serum kalsiyum düzeyleri diyaliz hastalarının normal takiplerinde yapıldığı gibi izlenmelidir. Hipokalsemi durumunda elemental kalsiyum supplement 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. RENAGEL'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 RENAGEL tedavisi sırasında folat eksikliğinin mümkün olmadığını söylemek için şimdilik henüz veri yoktur.

Serum klorür

Serum klorürü, RENAGEL 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 RENAGEL 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 RENAGEL 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 RENAGEL 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)

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışmaları diyaliz hastalarında yürütülmemiştir.

Sağlıklı gönüllülerde RENAGEL ile yapılan bir tek doz çalışmasında, eşzamanlı olarak kullanılan siproflaksasinin biyoyararlanımı % 50 oranında düşmüştür. Dolayısıyla RENAGEL, siproflaksasin ile eşzamanlı kullanılmamalıdır.

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

Pazarlama sonrası deneyim sırasında, RENAGEL 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 RENAGEL 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 , RENAGEL'in digoksin, varfarin, enalapril veya metoprololin biyoyararlanımı üzerine etkisi görülmemiştir.

RENAGEL absorbe edilmediğinden diğer ilaçların biyoyararlanımlarını etkileyebilir. Herhangi bir ilacın uygulanmasıyla bu ilacın biyoyararlanımının azalmasıyla klinik güvenliliği ve etkileri değişebileceğinden bu ilaç RENAGEL 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. RENAGEL 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 RENAGEL tedavisinden birine devam edip etmemeye karar verilirken çocuğun emzirmeden ve annenin RENAGEL'den sağlayacağı yarar göz önünde bulundurulmalıdır.

Üreme yeteneği / Fertilité

RENAGEL ile üreme yeteneği ve fertilité 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 makine 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 RENAGEL 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 RENAGEL 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: RENAGEL'in onay sonrası kullanımı sırasında kaşıntı, döküntü, karın ağrısı, barsak tıkanması, ileus/subileus, divertikülit ve intestinal perforasyon vakaları raporlanmıştır.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Doz aşımı vakası bildirilmemiştir.

RENAGEL, normal sağlıklı gönüllülere herhangi bir istenmeyen etki görülmezsizin sekiz gün süresince 14 gram/ gün (17 adet RENAGEL 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

RENAGEL 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 kolesterolunun 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. Trigliseridler, 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 RENAGEL, 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.

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

5.2. Farmakokinetik özellikler

RENAGEL 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 dozuna kadar) 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 (koagülasyon 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

Herbir film tablette :
Susuz kolloidal silika
Stearik asit

Tablet kaplamasında:
Hipromelloz
Diasetile monogliseridler

Baskı boyasında:
Siyah demir oksit (E172)
Propilen glikol
Hipromelloz

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.
Ürünü nemden korumak için şişenin ağzını sıkıca kapayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Mühürlü ve çocuk korumalı kapaklı HDPE şişelerde 180 film 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

Sanofi Sağlık Ürünleri Ltd. Şti.
Büyükdere Cad. No: 193
Levent-Şişli İstanbul
Tel: (212) 339 10 00
Faks: (212) 339 10 89

8. RUHSAT NUMARASI

116/33

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 09.09.2004

Ruhsat yenileme tarihi : -

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ