

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PERFOSE 800 mg film tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir film tablet 800 mg sevelamer hidroklorür içerir.

#### Yardımcı madde(ler):

Laktoz D.C (sığır kaynaklı).....50 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Beyaz renkli, oblong film kaplı tablet

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

PERFOSE, hemodiyaliz veya periton diyaliz alan yetişkin hastalarda hiperfosfataminin kontrolünde endikedir. PERFOSE, kalsiyum destekleyici supplementleri 1,25 dihidroksi Vitamin D<sub>3</sub> 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 PERFOSE başlangıç dozu günlük 2,4 g veya 4,8 g'dır. PERFOSE günde 3 kez yemeklerle birlikte alınmalıdır.

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

Titrasyon ve idame tedavisi:

Serum fosfor düzeyleri yakından takip edilmelidir ve PERFOSE 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	PERFOSE dozu
> 5,5 mg/dl (1,76 mmol/l)	2 hafta arayla her öğünde 1 tablet arttırılır
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 PERFOSE 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 PERFOSE'yi 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 etkililiği prediyaliz hastalarında belirlenmemiştir. Bu hastalarda PERFOSE kullanılması önerilmez.

**Karaciğer yetmezliği:**

Sevelamer hidroklorürün karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda kullanımına ilişkin bilgi bulunmamaktadır.

**Pediyatrik popülasyon:**

PERFOSE'nin güvenliliği ve etkililiği 18 yaş altındaki hastalarda belirlenmemiştir. 18 yaşın altındaki çocuklarda PERFOSE kullanılması önerilmez.

**Geriatrik popülasyon:**

PERFOSE'nin geriatrik hastalarda kullanımına ilişkin bilgi bulunmamaktadır.

**4.3. Kontrendikasyonlar**

- Hipofosfatami veya bağırsak obstrüksiyonlarında,
- Etkin madde sevelamer hidroklorüre veya formülasyonda yer alan yardımcı maddelerden herhangi birine (Bkz. Bölüm 6.1) karşı aşırı duyarlılık durumlarında kontrendikedir.

**4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

PERFOSE'nin güvenliliği ve etkililiği aşağıdaki hastalarda çalışılmamıştır:

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

Dolayısıyla bu bozuklukları olan hastalarda PERFOSE kullanıldığı zaman dikkatli olunmalıdır.

**Bağırsak tıkanması ve ileus/subileus**

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

**Yağda çözünen vitaminler**

Diyet alımına ve son dönem renal yetersizliğin gidişine bağlı olarak diyaliz hastaları düşük vitamin A, D, E ve K seviyeleri geliştirebilir. PERFOSE'nin, 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 PERFOSE tedavisi sırasında folat eksikliğinin mümkün olmadığını söylemek için henüz yeterli veri yoktur.

#### Hipokalsemi/hiperkalsemi

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

#### Metabolik asidoz

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

#### 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.

### Yutma ve tıkanma zorlukları

Sevelamer tablet ile ilgili yaygın olmayan sıklıkta yutma zorlukları raporlanmıştır. Bu vakaların birçoğu yutma bozuklukları veya özofagus anormallikleri gibi komorbid rahatsızlıkları olan hastaları içermektedir. Bu sebeple yutmada güçlük çeken hastalarda PERFOSE dikkatli kullanılmalıdır.

### Hipotiroidizm

Sevelamer hidroklorür ve levotiroksini birlikte kullanan hipotiroidizm hastalarında yakın takip önerilir (Bkz. Bölüm 4.5).

### Uzun süreli kronik tedavi

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

### Hiperparatriodizm

PERFOSE hiperparatriodizmin kontrolünde tek başına endike değildir. Sekonder hiperparatriodizimli hastalarda PERFOSE, multipl tedavi yaklaşımı düşüncesi ile kalsiyum takviyeleri içerebilen, 1,25 dihidroksi Vitamin D<sub>3</sub> veya analoglarından bir tanesi ile intakt paratiroid hormon (iPTH) seviyesini düşürmek amacıyla kullanılmalıdır.

### Serum klorür

Klorür, bağırsak lümeninde fosfor için değiştirildiğinden serum düzeyleri PERFOSE tedavisi boyunca 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 PERFOSE yaklaşık olarak 180 mg (5,1 mEq) klorür içermektedir.

### İnflamatuvar gastrointestinal hastalıklar

Sevelamer kristallerinin varlığı ile ilişkili olarak, gastrointestinal kanalın farklı bölümlerinde ciddi inflamatuvar bozukluk vakaları (hemoraji, perforasyon, ülserasyon, nekroz, kolit ve kolon/caecal kitle gibi ciddi komplikasyonları içeren) bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). İnflamatuvar bozukluklar sevelamer kesildikten sonra çözülebilir. Ciddi gastrointestinal semptomlar gelişen hastalarda sevelamer hidroklorür tedavisi yeniden değerlendirilmelidir.

Bu ilaç yardımcı madde olarak laktoz içerdiğinden, nadir kalıtsal galaktoz intolerans problemi (örneğin glukoz – galaktoz malabsorpsiyonu) olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

#### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

##### Diyaliz

Etkileşim çalışmaları diyaliz hastalarında yürütülmemiştir.

##### Siprofloksasin

Sağlıklı gönüllülerde sevelamer hidroklorür ile yapılan bir tek doz çalışmasında, eş zamanlı olarak kullanılan siprofloksasinin biyoyararlanımı %50 oranında düşmüştür. Dolayısıyla PERFOSE, siprofloksasin ile eş zamanlı kullanılmamalıdır.

##### Antiaritmik ilaçlar ve antiepileptik ilaçlar

Aritmi kontrolü için antiaritmik ilaçlar alanlar ile nöbetlerin kontrolü için antiepileptik ilaçlar kullanan hastalar klinik çalışmalara dahil edilmemiştir. Bu ilaçlarla birlikte PERFOSE'nin kullanılması halinde dikkatli olunmalıdır.

##### Levotiroksin

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 siklosporin, mikofenolat mofetil ve takrolimus

Transplantasyon hastalarında sevelamer hidroklorürün siklosporin, mikofenolat mofetil ve takrolimusun birlikte kullanımı ile, herhangi bir klinik komplikasyon (graft reddi gibi) olmaksızın siklosporin, mikofenolat mofetil ve takrolimus seviyelerinde düşüş bildirilmiştir. Etkileşim olasılığı göz ardı edilmemelidir ve mikofenolat mofetil, siklosporin ve takrolimus ile kombine kullanımda ve bırakılması sonrasında bu ilaçların kan konsantrasyonlarının yakından takip edilmesi düşünülmelidir.

##### Digoksin, varfarin, enalapril veya metoprolol

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

### Proton pompası inhibitörleri

Pazarlama sonrası deneyim sırasında sevelamer hidroklorür ile birlikte proton pompası inhibitörü kullanan hastalarda çok nadir olarak fosfat değerlerinde artış bildirilmiştir.

### Biyoyarlanım

PERFOSE absorbe edilmediğinden diğer ilaçların biyoyarlanımlarını etkileyebilir. Herhangi bir ilaç uygulanacağı zaman, biyoyarlanımdaki düşüşün klinik olarak güvenilirlik ve etkililik üzerinde belirgin bir etkisinin olması söz konusuysa, bu ilaç PERFOSE kullanmadan en az bir saat önce ya da kullandıktan 3 saat sonra alınmalıdır veya doktor kan düzeylerini izlemeyi göz önünde bulundurmalıdır.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyon ile ilgili olarak hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

#### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

#### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Sevelamer hidroklorürün çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

#### **Gebelik dönemi**

Sevelamer hidroklorürün gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonal/fetal gelişim ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (Bkz. Bölüm 5.3).

İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. PERFOSE gerekli olmadıkça (sadece açıkça gereksinim duyulduğu durumlarda, yarar/risk oranı dikkate alınmak suretiyle) gerektiği durumlar haricinde gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Sevelamerin yüksek dozda farelere uygulandığı hayvan çalışmalarında bazı üreme toksisiteleri gösterilmiştir (Bkz. Bölüm 5.3). Sevelamer ayrıca folik asit de dahil olmak üzere bazı vitaminlerin emilimini azalttığını göstermiştir (Bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 5.3).

PERFOSE 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**

Sevelamer hidroklorürün insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir.

Emzirme veya PERFOSE tedavisinden birine devam edip etmemeye karar verilirken çocuğun emzirmeden ve annenin PERFOSE'den sağlayacağı yarar göz önünde bulundurulmalıdır.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

PERFOSE ile üreme yeteneği ve fertilite üzerine insanlarda yapılan klinik çalışma bulunmamaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, bağıl vücut yüzey alanına göre insanlara eşdeğer dozda, yani 13 g/gün olan klinik çalışma dozunun 2 katı dozunda sevelamere maruziyetin erkek ve dişi sıçanlarda fertiliteyi bozmadığını göstermiştir.

### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Sevelamerin araç ve makine kullanım yeteneği üzerinde etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir.

### **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 en sık görülen (hastaların  $\geq 5\%$ 'i) istenmeyen etkiler sistem organ sınıflandırmasına göre gastrointestinal bozukluklardır. Bu çalışmalarda (299 hasta) kontrolsüz klinik çalışmalarda (384 hasta) ve pazarlama sonrası spontan raporlamalar sonucu 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 ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); çok seyrek ( $< 1/10.000$ ); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilmiyor)

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Çok seyrek: Hipersensitivite

### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın olmayan: Asidoz, serum klorür değerlerinde yükselme



## **Gastrointestinal hastalıkları**

Çok yaygın: Bulantı, kusma

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

Bilinmiyor: Karın ağrısı, bağırsak tıkanması, ileus/subileus, divertikülit, bağırsak perforasyonu<sup>1</sup>, gastrointestinal hemoraji\*<sup>1</sup>, bağırsak ülseri\*<sup>1</sup>, gastrointestinal nekroz\*<sup>1</sup>, kolit\*<sup>1</sup>, bağırsak kütlesi\*<sup>1</sup>

## **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Bilinmiyor: Kaşıntı, döküntü

## **Araştırmalar**

Bilinmiyor: Bağırsakta kristal birikintisi\*<sup>1</sup>

\*pazarlama sonrası deneyim

<sup>1</sup> Bkz. Bölüm 4.4'teki inflamatuvar gastrointestinal hastalıklar uyarısı

## **Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması**

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının 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](http://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 PERFOSE 800 mg film tablete ekivalan) dozunda verilmiştir.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Hiperkalemi ve hiperfosfatemi tedavisinde kullanılan ilaçlar

ATC kodu: V03AE02

PERFOSE 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 bağırsakta 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 fosfat bağlayıcıları kullanan hastalarla karşılaştırıldığında, büyük bir ihtimalle ürünün kendisinin kalsiyum içermemesi nedeni ile hiperkalsemik episodların sıklığını düşürür. Fosfat ve kalsiyum üzerindeki etkilerinin bir yıllık takip ile çalışma süresince korunduğu kanıtlanmıştır.

Sevelamerin *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. Trigliseridler, HDL kolesterol ve albümin 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 hiperparatiroidizmi olan hastalarda PERFOSE, kalsiyum destekleyici supplementleri, 1,25 dihidroksi Vitamin D<sub>3</sub> 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 sevelamerin kemik döngüsü veya mineralizasyon üzerinde herhangi bir yan etkisi olmamıştır.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Emilim

Sevelamer, sağlıklı gönüllülerde yapılan tek doz farmakokinetik çalışmaya göre gastrointestinal kanaldan emilmemektedir. Farmakokinetik çalışmalar renal yetersizliği olan hastalarda yapılmamıştır (Bkz. Bölüm 4.4).

### Dağılım

Sevelamerin dağılımına ilişkin herhangi bir veri bulunmamaktadır.

### Biyotransformasyon

Sevelamerin biyotransformasyonuna ilişkin herhangi bir veri bulunmamaktadır.

### Eliminasyon

Sevelamerin eliminasyonuna ilişkin herhangi bir veri bulunmamaktadır.

### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum

Herhangi bir veri bulunmamaktadır.

## 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sıçanlarda ve köpeklerde yapılan prelinik çalışmalarda, sevelamerin insandaki maksimum dozunun 10 katının yağda eriyen D, E ve K (koagülasyon faktörü) vitaminleri ile folik asitin emilimini azalttığı gösterilmiştir.

Sıçanlarda yapılan bir çalışmada, insandaki dozunun 15-30 katı uygulandığında serum bakır değerinde yükselme gözlenmiştir. Bu çalışma köpekler veya klinik deneylerle doğrulanmamıştır.

Mevcut durumda, resmi kanserojenite verisi mevcut değildir. Ancak *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar sevelamerin genotoksik potansiyelinin olmadığını göstermektedir. İlave olarak bu tıbbi ürün gastrointestinal kanaldan emilmemektedir.

Üreme çalışmalarında, test edilen dozlarda (tavşanlarda 1 g/kg/gün ve sıçanlarda 4,5 g/kg/gün) sevelamer kaynaklı embriyoletalite, foetotoksisite veya teratojenisite gözlenmemiştir. İnsan için maksimum sevelamer dozu olan 200 mg/kg'ın 8-20 kat fazlasının verildiği dişi sıçanların fetuslarının farklı bölgelerinde iskelet osifikasyonunda kayıplar gözlenmiştir. Bu yüksek dozda oluşan etkiler D ve/veya K vitamini eksikliğine bağlı olabilir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Her bir film tablette:

Aerosil 200

Stearik asit

Laktoz D.C. (Sığır kaynaklı)

Saf su

Tablet kaplamasında:

Opadry II White

Saf su

### **6.2. Geçimsizlikler**

Geçerli değildir.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C altındaki oda sıcaklığında ve orijinal ambalajında saklayınız.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Karton kutu içerisinde 180 adet film tablet içeren ambalajlarda kullanıma sunulmaktadır.

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

VEM İLAÇ San. ve Tic. A.Ş

Maslak Mahallesi AOS 55. Sokak

42 Maslak A Blok Sit. No: 2/134

Sarıyer/İSTANBUL

**8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

2016/101

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 16.02.2016

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**