

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use Renvela safely and effectively. See full prescribing information for Renvela.

Renvela (sevelamer carbonate) Tablet, Film Coated for Oral use

Initial U.S. Approval: 2000

INDICATIONS AND USAGE

- Renvela® is a phosphate binder indicated for the control of serum phosphorus in patients with chronic kidney disease. (1)
- Renvela® is indicated for the control of serum phosphorus in pediatric patients (≥6 years of age and a Body Surface Area (BSA) of ≥0.75 m²) with chronic kidney disease (CKD). (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Starting dose is one or two 800 mg tablets three times per day with meals. (2)
- Adjust by one tablet per meal in two week intervals as needed to obtain serum phosphorus target (3.5 to 5.5 mg/dL). (2)
- Starting dose for pediatric patients is based on the patient's Body Surface Area (BSA) category. (2)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- Tablets: 800 mg (3)

CONTRAINDICATIONS

- In patients with hypophosphatemia or bowel obstruction. (4)
- In patients with hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- The safety and efficacy of Renvela in patients with dysphagia, swallowing disorders, severe GI motility disorders including severe constipation, or major GI tract surgery have not been established. Caution should be exercised when Renvela is used in patients with these GI disorders. (5.1)
- Talk to your doctor while taking Renvela: If you experience severe abdominal pain, stomach or intestine disorders, or blood in the stool (gastrointestinal bleeding). These symptoms can be due to serious inflammatory bowel disease caused by sevelamer crystal deposit in your bowel. Contact your doctor who will decide on continuing the treatment or not.

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

- 1 INDICATIONS AND USAGE
- 2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
- 3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
- 4 CONTRAINDICATIONS
- 5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
 - 5.1 Use Caution in Patients with Gastrointestinal Disorders
 - 5.2 Monitor Serum Chemistries
 - 5.3 Monitor for Reduced Vitamins D, E, K (clotting factors) and Folic Acid Levels
- 6 ADVERSE REACTIONS
 - 6.1 Clinical Trials Experience
 - 6.2 Postmarketing Experience
- 7 DRUG INTERACTIONS
 - 7.1 Ciprofloxacin
 - 7.2 Digoxin
 - 7.3 Warfarin
 - 7.4 Enalapril
 - 7.5 Metoprolol
 - 7.6 Iron
 - 7.7 Other Concomitant Drug Therapy
- 8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
 - 8.1 Pregnancy
 - 8.2 Labor and Delivery
 - 8.3 Pediatric Use
 - 8.4 Geriatric Use
- 9 EFFECTS ON ABILITY TO DRIVE AND USE MACHINES
- 10 OVERDOSAGE

ADVERSE REACTIONS

- Most frequently occurring adverse reactions for Renvela in a short term (8-week cross-over) study were: nausea (3%) and vomiting (3%). (6.1). In long-term studies with sevelamer hydrochloride, which contains the same active moiety as sevelamer carbonate, the most common adverse events included: vomiting (22%), nausea (20%), diarrhea (19%), dyspepsia (16%), abdominal pain (9%), flatulence (8%) and constipation (8%). (6.1)
- Cases of fecal impaction and, less commonly, ileus, bowel obstruction and bowel perforation have been reported. (6.2)
- Some side effects could be serious. If you experience any of the following side effects, seek immediate medical attention: Serious inflammation of the large bowel (symptoms include: severe abdominal pain, stomach or intestine disorders, or blood in the stool [gastrointestinal bleeding]) have been reported.

DRUG INTERACTIONS

- In a normal volunteer study, sevelamer hydrochloride, which contains the same active moiety as sevelamer carbonate, decreased the bioavailability of ciprofloxacin by approximately 50%. (7.1)
- In normal volunteer studies, sevelamer hydrochloride did not alter the pharmacokinetics of a single dose of digoxin, warfarin, enalapril, metoprolol, and iron. (7)
- During postmarketing experience, very rare cases of increased TSH levels have been reported in patients co-administered sevelamer hydrochloride and levothyroxine. Closer monitoring of TSH levels is therefore recommended in patients receiving both medications. (7.7)
- During postmarketing experience, very rare cases of increased phosphate levels have been reported in patients taking proton pump inhibitors co-administered with sevelamer carbonate. (7.7)
- When administering an oral medication where a reduction in the bioavailability of that medication would have a clinically significant effect on its safety or efficacy, the drug should be administered at least one hour before or three hours after Renvela, or the physician should consider monitoring blood levels of the drug. (7.7)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION

- 11 DESCRIPTION
- 12 CLINICAL PHARMACOLOGY
 - 12.1 Mechanism of Action
 - 12.2 Pharmacodynamics
 - 12.3 Pharmacokinetics
- 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
 - 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 14 CLINICAL STUDIES
 - 14.1 Cross-Over Study of Sevelamer Carbonate (Renvela®) 800 mg Tablets and Sevelamer Hydrochloride (Renagel®) 800 mg Tablets
 - 14.2 Sevelamer Hydrochloride Versus Active-Control, Cross-Over Study in Hemodialysis Patients
 - 14.3 Sevelamer Hydrochloride Versus Active-Control in Hemodialysis Patients
 - 14.4 Sevelamer Hydrochloride Versus Active-Control in Peritoneal Dialysis Patients
 - 14.5 An Open Label, Dose Titration Study of Sevelamer Carbonate Tablets Dosed Three Times A Day In Hyperphosphatemic Chronic Kidney Disease Patients Not On Dialysis
 - 14.6 A Clinical Trial With Sevelamer Carbonate In Pediatric Patients.
- 15 INCOMPATIBILITY
- 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
 - 16.1 Nature and contents of container
- 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION
 - 17.1 Dosing Recommendations
 - 17.2 Adverse Reactions
- 18 MARKETING AUTHORISATION HOLDER
- 19 MARKETING AUTHORISATION NUMBER
- 20 DATE OF AUTHORISATION
- 21 DATE OF REVISION OF TEXT

PROPOSE TEXT OF THE LABELING OF THE DRUG

1. INDICATIONS AND USAGE

Renvela® (sevelamer carbonate) is a phosphate binder indicated for the control of serum phosphorus in patients with chronic kidney disease (CKD).

Renvela® is indicated for the control of serum phosphorus in pediatric patients (≥ 6 years of age and a Body Surface Area (BSA) of ≥ 0.75 m²) with chronic kidney disease (CKD).

2. DOSAGE AND ADMINISTRATION

Because of the rapid disintegration of the carbonate salt tablet and its rapid reaction with the hydrochloric acid in the stomach, the dosing of Renvela is anticipated to be similar to that of the hydrochloride salt.

Patients Not Taking a Phosphate Binder. The recommended starting dose of Renvela is 800 to 1600 mg, which can be administered as one or two Renvela 800 mg Tablets, with meals based on serum phosphorus level. Table 1 provides recommended starting doses of Renvela for patients not taking a phosphate binder.

Table 1. Starting Dose for Patients Not Taking a Phosphate Binder

Serum Phosphorus	Renvela® 800 mg
> 5.5 and < 7.5 mg/dL	1 tablet three times daily with meals
≥ 7.5 and < 9.0 mg/dL	2 tablets three times daily with meals
≥ 9.0 mg/dL	2 tablets three times daily with meals

Patients Switching From Sevelamer Hydrochloride. For patients switching from sevelamer hydrochloride, sevelamer carbonate should be prescribed on a gram per gram basis. Further titration to the desired phosphate levels may be necessary. The highest daily dose of sevelamer carbonate studied was 14 grams in CKD patients on dialysis.

Patients Switching From Calcium Acetate. In a study in 84 CKD patients on hemodialysis, a similar reduction in serum phosphorus was seen with equivalent doses (approximately mg for mg) of sevelamer hydrochloride and calcium acetate. Table 2 gives recommended starting doses of Renvela based on a patient's current calcium acetate dose.

23

PROPOSE TEXT OF THE LABELING OF THE DRUG

24 **Table 2. Starting Dose for Patients Switching From Calcium Acetate to Renvela**

Calcium Acetate (Tablets per meal)	667 mg	Renvela® (Tablets per meal)	800 mg
1 tablet		1 tablet	
2 tablets		2 tablets	
3 tablets		3 tablets	

25 *Dose Titration for All Patients Taking Renvela.* The dose should be increased or
 26 decreased by one tablet per meal at two week intervals, as necessary, with the goal of
 27 controlling serum phosphorus within the target range of 3.5 mg/dL to 5.5 mg/dL.

28 *Pediatric Patients.* The recommended starting dose for pediatric patients is based on
 29 the patient's Body Surface Area (BSA) category. Renvela must be taken three times per day
 30 with meals and /or snacks. If a pediatric patient eats less than 3 meals/snacks per day, Renvela
 31 should only be given per meal/snack and not on an empty stomach. For example, if the
 32 patient's Screening BSA is ≥ 0.75 to < 1.2 m² and the patient eats 2 meals/snacks per day that
 33 patient will take 0.8 g BID per meal.

34 **Table 3. Recommended Starting Dosage based on Pediatric Patient's Body Surface Area**
 35 **(BSA) (m²)**

(BSA) (m ²)	Dose per Meal/Snack
≥ 0.75 to < 1.2	0.8 g
> 1.2	1.6 g

36 Remark;

37 The value of BSA (0.75m²) indicated in this leaflet is the BSA reported in international
 38 clinical study, which may not the same as BSA of Thai pediatric patients. In case physician
 39 would like to use (prescribe) this medicine, it is necessary to calculate BSA of patients
 40 themselves.

41 Refer to statistics of Department of Health, Ministry of Public Health from recent survey, it is
 42 found that Thai pediatric patients with 6 years old have average weight = 20 kg, average
 43 height = 115 cm and female Thai pediatric patients with 6 years old have average weight =
 44 19.5 kg, average height = 113 cm, which are able to calculate BSA from these following
 45 formula

46 A. Mosteller's formula

47
$$BSA = \sqrt{((\text{height in cm}) \times (\text{height in kg})/3600)}$$

48 B. DuBois formula

49
$$BSA = 0.20247 \times (\text{height in cm})^{0.725} \times (\text{weight in kg})^{0.425}$$

PROPOSE TEXT OF THE LABELING OF THE DRUG

50 C. Haycock formula

51 $BSA = 0.024265 \times (\text{height in cm})^2 \times 0.3964 \times (\text{weight in kg})^{0.725}$

52

53 **Special Populations**

54 *Children.* The safety and efficacy of Renvela has not been established in children
55 below the age of 6 years nor in children with a BSA below 0.75 m². Renvela is not
56 recommended for use in children below the age of 6 years.

57 The safety and effectiveness of sevelamer carbonate in hyperphosphatemic pediatric
58 patients with Chronic Kidney Disease (CKD) was evaluated in a multicenter study with a 2-
59 week, randomized, placebo-controlled, Fixed Dose Period (FDP) followed by a 6-month,
60 single-arm, open-label, Dose Titration Period (DTP). A total of 101 patients (6 to 18 years
61 old) with a BSA range of 0.8 m² to 2.4 m² were randomized in the study. Forty-nine (49)
62 patients received sevelamer carbonate and 51 patients received placebo during the 2 week
63 FDP; thereafter all patients received sevelamer carbonate for the 26-week Dose Titration
64 Period (DTP). The study met its primary and secondary efficacy endpoints. In pediatric
65 patients with hyperphosphatemia secondary to CKD, sevelamer carbonate significantly
66 reduced serum phosphorus levels compared to placebo during a 2-week FDP. The treatment
67 response was maintained in the paediatric patients who received sevelamer carbonate during
68 the 6-month open-label DTP. No new risks or safety signals were identified with the use of
69 sevelamer carbonate during the study. (See Section 14.6).

70 Renvela tablets should be swallowed intact and should not be crushed, chewed or
71 broken into pieces prior to administration.

72 **3. DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**

73 800 mg white to off-white oval tablet, engraved with “RV800” on one side

74 **4. CONTRAINDICATIONS**

75 Renvela is contraindicated in patients with hypophosphatemia or bowel obstruction.

76 Renvela is contraindicated in patients with hypersensitivity to the active substance or
77 to any of the excipients.

78 **5. WARNINGS AND PRECAUTIONS**

79 **5.1 Use Caution in Patients with Gastrointestinal Disorders**

80 The safety of Renvela has not been established in patients with dysphagia, swallowing
81 disorders, severe gastrointestinal (GI) motility disorders including severe constipation, or
82 major GI tract surgery. Use caution in patients with these GI disorders.

PROPOSE TEXT OF THE LABELING OF THE DRUG

83 Cases of serious inflammatory disorders of the gastrointestinal tract (with
84 complications including hemorrhage, perforation, ulceration, necrosis, colitis, and
85 colonic/cecal mass) associated with the presence of sevelamer crystals have been reported.
86 Inflammatory disorders may resolve upon Renvela discontinuation. Treatment with Renvela
87 should be re-evaluated in patients who develop severe gastrointestinal symptoms.

88 **5.2 Monitor Serum Chemistries**

89 Bicarbonate and chloride levels should be monitored.

90 **5.3 Monitor for Reduced Vitamins D, E, K (clotting factors) and Folic Acid Levels**

91 In preclinical studies in rats and dogs, sevelamer hydrochloride, which contains the
92 same active moiety as sevelamer carbonate, reduced vitamins D, E, and K (coagulation
93 parameters) and folic acid levels at doses of 6-10 times the recommended human dose.
94

95 In short-term clinical trials, there was no evidence of reduction in serum levels of vitamins.
96 However, in a one-year clinical trial, 25-hydroxyvitamin D (normal range 10 to 55 ng/mL)
97 fell from 39 ± 22 ng/mL to 34 ± 22 ng/mL ($p < 0.01$) with sevelamer hydrochloride treatment.
98 Most (approximately 75%) patients in sevelamer hydrochloride clinical trials received vitamin
99 supplements, which is typical of patients on dialysis. It is recommended that CKD patients not
100 on dialysis are given Vitamin D supplements (approximately 400 IU of native vitamin D
101 daily) which can be part of a multivitamin preparation to be taken apart from their dose of
102 Renvela.

103

104 **6. ADVERSE REACTIONS**

105 **6.1 Clinical Trials Experience**

106 Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction
107 rates observed in the clinical trials of a drug can not be directly compared to rates in the
108 clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

109 There are limited data on the safety of Renvela. However, based on the fact that it
110 contains the same active ingredient as the hydrochloride salt, the adverse event profiles of the
111 two salts should be similar.

112 The safety of sevelamer (as either carbonate and hydrochloride salts) has been
113 investigated in numerous clinical trials involving a total of 969 hemodialysis patients with
114 treatment duration of 4 to 50 weeks (724 patients treated with sevelamer hydrochloride and

PROPOSE TEXT OF THE LABELING OF THE DRUG

115 245 with sevelamer carbonate), 97 peritoneal dialysis patients with treatment duration of
 116 12 weeks (all treated with sevelamer hydrochloride) and 128 patients with CKD not on
 117 dialysis with treatment duration of 8 to 12 weeks (79 patients treatment with sevelamer
 118 hydrochloride and 49 with sevelamer carbonate).

119 The most frequently occurring ($\geq 5\%$ of patients) undesirable effects possibly or
 120 probably related to sevelamer were all in the gastrointestinal disorders system organ class.
 121 Most of these adverse reactions were mild to moderate in intensity. Data possibly or probably
 122 related to sevelamer from these studies are listed by frequency in the table below. The
 123 reporting rate is classified as very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$, $< 1/10$), uncommon
 124 ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$), very rare ($< 1/10,000$), not known (cannot be
 125 estimated from the available data).

126

Gastrointestinal disorders
<i>Very common</i> : Nausea, vomiting, upper abdominal pain, constipation
<i>Common</i> : Diarrhoea, dyspepsia, flatulence, abdominal pain

127

128 **6.2 Postmarketing Experience**

129 The following adverse reactions have been identified during post-approval use of
 130 sevelamer hydrochloride, which has the same active moiety as sevelamer carbonate:
 131 hypersensitivity, pruritus, rash, abdominal pain, fecal impaction, and uncommon cases of
 132 ileus, intestinal obstruction, and intestinal perforation. Appropriate medical management
 133 should be given to patients who develop constipation or have worsening of existing
 134 constipation to avoid severe complications.

135 Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it
 136 is not always possible to estimate their frequency or to establish a causal relationship to drug
 137 exposure.

138 Cases of serious inflammatory disorders of the gastrointestinal tract (with
 139 complications including hemorrhage, perforation, ulceration, necrosis, colitis, and intestinal
 140 mass) associated with the presence of sevelamer crystals have been reported.

141 **7. DRUG INTERACTIONS**

142 Sevelamer carbonate has been studied in two human drug-drug interaction studies. In
 143 interaction studies in healthy volunteers, sevelamer carbonate did not affect the bioavailability
 144 of either warfarin or digoxin.

145 Sevelamer hydrochloride, which contains the same active moiety as sevelamer
146 carbonate, has been studied in human drug-drug interaction studies with ciprofloxacin,
147 digoxin, warfarin, enalapril, metoprolol and iron.

148 **7.1 Ciprofloxacin**

149 In a study of 15 healthy subjects, a co-administered single dose of 2.8 grams of
150 sevelamer hydrochloride decreased the bioavailability of ciprofloxacin by approximately 50%.

151 **7.2 Digoxin**

152 In 19 healthy subjects receiving 2.4 grams of sevelamer hydrochloride three times a
153 day with meals for 2 days, sevelamer did not alter the pharmacokinetics of a single dose of
154 digoxin.

155 **7.3 Warfarin**

156 In 14 healthy subjects receiving 2.4 grams of sevelamer hydrochloride three times a
157 day with meals for 2 days, sevelamer did not alter the pharmacokinetics of a single dose of
158 warfarin.

159 **7.4 Enalapril**

160 In 28 healthy subjects a single 2.4 gram dose of sevelamer hydrochloride did not alter
161 the pharmacokinetics of a single dose of enalapril.

162 **7.5 Metoprolol**

163 In 31 healthy subjects a single 2.4 gram dose of sevelamer hydrochloride did not alter
164 the pharmacokinetics of a single dose of metoprolol.

165 **7.6 Iron**

166 In 23 healthy subjects, a single 2.8 gram dose of sevelamer hydrochloride did not alter
167 the absorption of a single oral dose of iron as 200 mg exsiccated ferrous sulfate tablet.

168 **7.7 Other Concomitant Drug Therapy**

169 There are no empirical data on avoiding drug interactions between Renvela and most
170 concomitant drugs. During postmarketing experience, very rare cases of increased thyroid
171 stimulating hormone (TSH) levels have been reported in patients co-administered sevelamer
172 hydrochloride and levothyroxine. Closer monitoring of TSH levels is therefore recommended
173 in patients receiving both medications. During postmarketing experience, very rare cases of
174 increased phosphate levels have been reported in patients taking proton pump inhibitors co-

PROPOSE TEXT OF THE LABELING OF THE DRUG

175 administered with sevelamer carbonate. When administering an oral medication where a
176 reduction in the bioavailability of that medication would have a clinically significant effect on
177 its safety or efficacy, the drug should be administered at least one hour before or three hours
178 after Renvela, or the physician should consider monitoring blood levels of the drug. Patients
179 taking anti-arrhythmic medications for the control of arrhythmias and anti-seizure medications
180 for the control of seizure disorders were excluded from the clinical trials. Special precautions
181 should be taken when prescribing Renvela to patients also taking these medications.

182 During postmarketing experience, reduced concentrations of cyclosporin,
183 mycophenolate mofetil and tacrolimus have been reported in transplant patients when co-
184 administered with sevelamer hydrochloride without any clinical consequences (for example,
185 graft rejection). The possibility of an interaction cannot be excluded and close monitoring of
186 blood concentrations of cyclosporin, mycophenolate mofetil and tacrolimus should be
187 considered during the use of any of these agents in combination with sevelamer and after its
188 withdrawal.

189 8. USE IN SPECIFIC POPULATIONS**190 8.1 Pregnancy**

191 Pregnancy Category C: The effect of sevelamer hydrochloride on the absorption of
192 vitamins and other nutrients has not been studied in pregnant women. Requirements for
193 vitamins and other nutrients are increased in pregnancy. Renvela should only be given to
194 pregnant or lactating women if clearly needed and after careful risk/benefit analysis has been
195 conducted for both the mother and fetus or infant.

196 In pregnant rats given doses of sevelamer hydrochloride during organogenesis, reduced
197 or irregular ossification of fetal bones, probably due to a reduced absorption of fat-soluble
198 vitamin D, occurred. In pregnant rabbits given oral doses of sevelamer hydrochloride by
199 gavage during organogenesis, an increase of early resorptions occurred. [*See NONCLINICAL*
200 *TOXICOLOGY (13.1)*]

201 8.2 Labor and Delivery

202 No sevelamer hydrochloride treatment-related effects on labor and delivery were seen
203 in animal studies. The effects of sevelamer carbonate on labor and delivery on humans is
204 unknown. [*See NONCLINICAL TOXICOLOGY (13.1)*]

205 8.3 Pediatric Use

PROPOSE TEXT OF THE LABELING OF THE DRUG

206 Renvela® is indicated for the control of serum phosphorus in pediatric patients (≥ 6 years of
207 age and a Body Surface Area (BSA) of ≥ 0.75 m²) with chronic kidney disease (CKD).

208 **8.4 Geriatric Use**

209 Clinical studies of Renvela did not include sufficient numbers of subjects aged 65 and
210 over to determine whether they respond differently from younger subjects. Other reported
211 clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger
212 patients. In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, usually starting at
213 the low end of the dosing range.

214 **9. EFFECTS ON ABILITY TO DRIVE AND USE MACHINES**

215 No studies on the effects on ability to drive and use machines have been performed.

216 **10. OVERDOSAGE**

217 Sevelamer hydrochloride, which contains the same active moiety as sevelamer
218 carbonate, has been given to normal healthy volunteers in doses of up to 14 grams per day for
219 eight days with no adverse effects. In CKD patients on dialysis, the maximum dose studied
220 was 14 grams of sevelamer carbonate and 13 grams of sevelamer hydrochloride. There are no
221 reports of overdosage with sevelamer carbonate or sevelamer hydrochloride in patients. Since
222 sevelamer is not absorbed, the risk of systemic toxicity is low.

223 **11. DESCRIPTION**

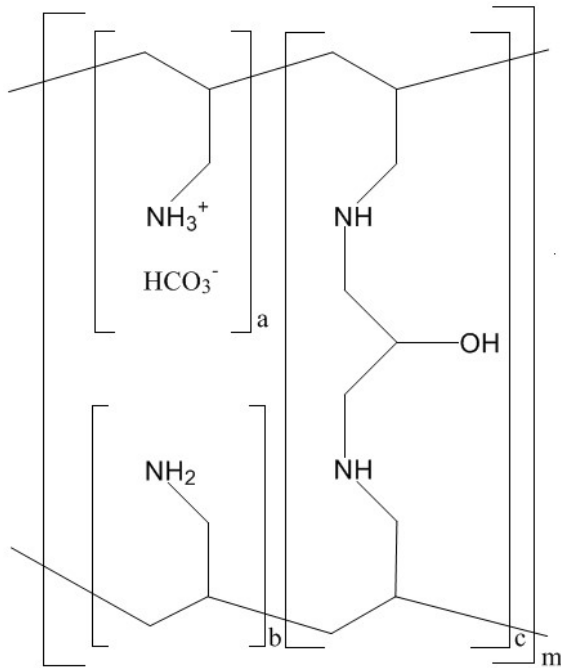
224 The active ingredient in Renvela is sevelamer carbonate, a polymeric amine that binds
225 phosphate and is meant for oral administration. It was developed as a pharmaceutical
226 alternative to sevelamer hydrochloride (Renagel®). Sevelamer carbonate is an anion exchange
227 resin with the same polymeric structure as sevelamer hydrochloride in which carbonate
228 replaces chloride as the counterion. While the counterions differ for the two salts, the polymer
229 itself, the active moiety involved in phosphate binding, is the same.

230 Renvela (sevelamer carbonate) is known chemically as poly (allylamine-co-N,N'-
231 diallyl-1,3-diamino-2-hydroxypropane) carbonate salt. Sevelamer carbonate is hygroscopic,
232 but insoluble in water. The structure is represented in Figure 1.

PROPOSE TEXT OF THE LABELING OF THE DRUG

233 **Figure 1. Chemical Structure of Sevelamer Carbonate**

234



235

236

237 a, b = number of primary amine groups $a + b = 9$ 238 c = number of crosslinking groups $c = 1$

239 m = large number to indicate extended polymer network

240

241 **Renvela® Tablets:** Each film-coated tablet of Renvela contains 800 mg of anhydrous
 242 sevelamer carbonate. The inactive ingredients are coating solution (hypromellose and
 243 diacetylated monoglycerides), purified water, microcrystalline cellulose, sodium chloride and
 244 zinc stearate.

245 **12. CLINICAL PHARMACOLOGY**

246 Patients with chronic kidney disease (CKD) retain phosphorus and can develop
 247 hyperphosphatemia. When the product of serum calcium and phosphorus concentrations (Ca
 248 $\times \text{P}$) exceeds $55 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$, there is an increased risk that ectopic calcification will occur.
 249 Hyperphosphatemia plays a role in the development of secondary hyperparathyroidism in
 250 renal insufficiency.

251 Treatment of hyperphosphatemia includes reduction in dietary intake of phosphate,
 252 inhibition of intestinal phosphate absorption with phosphate binders, and removal of
 253 phosphate with dialysis. Sevelamer carbonate taken with meals has been shown to control
 254 serum phosphorus concentrations in patients with CKD who are on dialysis.

255 12.1 Mechanism of Action

256 Renvela contains sevelamer carbonate, a non-absorbed phosphate binding crosslinked
257 polymer, free of metal and calcium. It contains multiple amines separated by one carbon from
258 the polymer backbone. These amines exist in a protonated form in the intestine and interact
259 with phosphate molecules through ionic and hydrogen bonding. By binding phosphate in the
260 dietary tract and decreasing absorption, sevelamer carbonate lowers the phosphate
261 concentration in the serum.

262 12.2 Pharmacodynamics

263 ATC for sevelamer carbonate is: V03AE02 Treatment of Hyperphosphatemia.

264 In addition to effects on serum phosphate levels, sevelamer hydrochloride has been
265 shown to bind bile acids *in vitro* and *in vivo* in experimental animal models. Bile acid binding
266 by ion exchange resins is a well-established method of lowering blood cholesterol. Because
267 sevelamer binds bile acids, it may interfere with normal fat absorption and thus may reduce
268 absorption of fat soluble vitamins such as A, D and K. In clinical trials of sevelamer
269 hydrochloride, both the mean total and LDL cholesterol declined by 15-31%. This effect is
270 observed after 2 weeks. Triglycerides, HDL cholesterol and albumin did not change.

271 12.3 Pharmacokinetics

272 A mass balance study using ¹⁴C-sevelamer hydrochloride, in 16 healthy male and
273 female volunteers showed that sevelamer hydrochloride is not systemically absorbed. No
274 absorption studies have been performed in patients with renal disease.

275 13. NONCLINICAL TOXICOLOGY**276 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility**

277 Standard lifetime carcinogenicity bioassays were conducted in mice and rats. Rats
278 were given sevelamer hydrochloride by diet at 0.3, 1, or 3 g/kg/day. There was an increased
279 incidence of urinary bladder transitional cell papilloma in male rats of the high dose group
280 (human equivalent dose twice the maximum clinical trial dose of 13 g). Mice received dietary
281 administration of sevelamer hydrochloride at doses of up to 9 g/kg/day (human equivalent
282 dose 3 times the maximum clinical trial dose). There was no increased incidence of tumors
283 observed in mice.

284 In an *in vitro* mammalian cytogenetic test with metabolic activation, sevelamer
285 hydrochloride caused a statistically significant increase in the number of structural

286 chromosome aberrations. Sevelamer hydrochloride was not mutagenic in the Ames bacterial
287 mutation assay.

288 Sevelamer hydrochloride did not impair the fertility of male or female rats in a dietary
289 administration study in which the females were treated from 14 days prior to mating through
290 gestation and the males were treated for 28 days prior to mating. The highest dose in this study
291 was 4.5 g/kg/day (human equivalent dose 3 times the maximum clinical trial dose of 13 g).

292 In pregnant rats given dietary doses of 0.5, 1.5 or 4.5 g/kg/day of sevelamer
293 hydrochloride during organogenesis, reduced or irregular ossification of fetal bones, probably
294 due to a reduced absorption of fat-soluble vitamin D, occurred in mid- and high-dose groups
295 (human equivalent doses less than the maximum clinical trial dose of 13 g). In pregnant
296 rabbits given oral doses of 100, 500 or 1000 mg/kg/day of sevelamer hydrochloride by gavage
297 during organogenesis, an increase of early resorptions occurred in the high-dose group (human
298 equivalent dose twice the maximum clinical trial dose).

299 **14. CLINICAL STUDIES**

300 The ability of sevelamer to control serum phosphorus in CKD patients on dialysis was
301 predominantly determined from the effects of the hydrochloride salt to bind phosphate. Six
302 clinical trials used sevelamer hydrochloride and one clinical trial used sevelamer carbonate.
303 The sevelamer hydrochloride studies include one double-blind, placebo-controlled 2-week
304 study (sevelamer N=24); two open-label, uncontrolled, 8-week studies (sevelamer N=220) and
305 three active-controlled open-label studies with treatment durations of 8 to 52 weeks
306 (sevelamer N=256). The sevelamer carbonate study was a double-blind, active-controlled,
307 cross-over study in hemodialysis patients with two 8-week treatment periods (N=79). Four of
308 the active-controlled studies are described here (one sevelamer carbonate and three sevelamer
309 hydrochloride studies).

310 **14.1 Cross-Over Study of Sevelamer Carbonate (Renvela®) 800 mg Tablets and** 311 **Sevelamer Hydrochloride (Renagel®) 800 mg Tablets**

312 Stage 5 CKD patients on hemodialysis were entered into a five-week sevelamer
313 hydrochloride run-in period and 79 patients received, in random order, sevelamer carbonate
314 800 mg tablets and sevelamer hydrochloride 800 mg tablets for eight weeks each, with no
315 intervening washout. Study dose during the cross-over period was determined based on the
316 sevelamer hydrochloride dose during the run-in period on a gram per gram basis. The
317 phosphate levels at the end of each of the two cross-over periods were similar. Average actual
318 daily dose was 6 g/day for both treatments. Thirty-nine of those completing the cross-over

PROPOSE TEXT OF THE LABELING OF THE DRUG

319 portion of the study were entered into a two-week washout period during which patients were
 320 instructed not to take any phosphate binders; this confirmed the activity of sevelamer in this
 321 study.

322 **14.2 Sevelamer Hydrochloride Versus Active-Control, Cross-Over Study in**
 323 **Hemodialysis Patients**

324 Eighty-four CKD patients on hemodialysis who were hyperphosphatemic (serum
 325 phosphorus > 6.0 mg/dL) following a two-week phosphate binder washout period were
 326 randomized in a cross-over design to receive in random order sevelamer hydrochloride and
 327 active-control for eight weeks each. Treatment periods were separated by a two-week
 328 phosphate binder washout period. Patients started on treatment three times per day with
 329 meals. Over each eight-week treatment period, at three separate time points the dose of
 330 sevelamer hydrochloride could be titrated up to control serum phosphorus, the dose of active-
 331 control could also be altered to attain phosphate control. Both treatments significantly
 332 decreased mean serum phosphorus by about 2 mg/dL. (Table 3)

333

Table		3.
Mean Serum Phosphorus (mg/dL) at Baseline and Endpoint		
	Sevelamer Hydrochloride (N=81)	Active- Control (N=83)
Baseline at End of Washout	8.4	8.0
Change from Baseline at Endpoint (95% Confidence Interval)	-2.0* (-2.5, -1.5)	-2.1* (-2.6, -1.7)

334 *p<0.0001, within treatment group comparison

335

PROPOSE TEXT OF THE LABELING OF THE DRUG

336 **Figure 2. Cumulative percent of patients (Y-axis) attaining a phosphorus change from**
 337 **baseline (mg/dL) at least as great as the value of the X-axis. A shift to the left of a curve**
 338 **indicates a better response.**

339

340

341

342

343

344

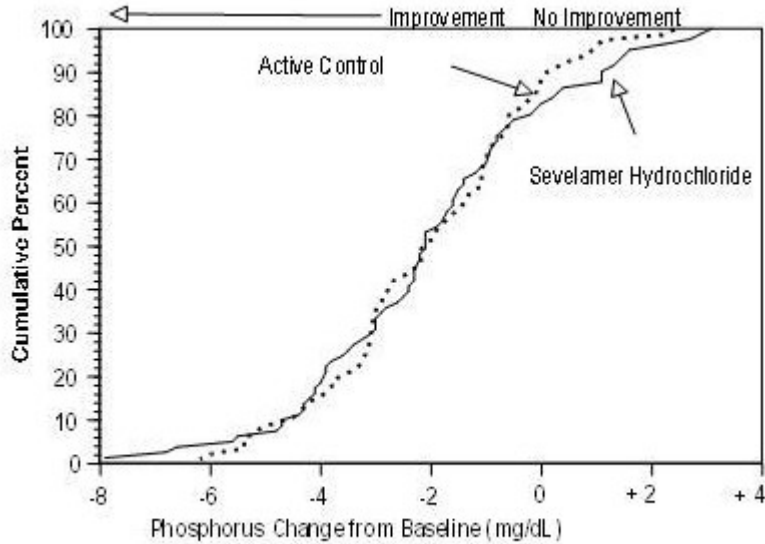
345

346

347

348

349



350 Average daily sevelamer hydrochloride dose at the end of treatment was 4.9 g (range
 351 of 0.0 to 12.6 g).

352 **14.3 Sevelamer Hydrochloride Versus Active-Control in Hemodialysis Patients**

353 Two hundred CKD patients on hemodialysis who were hyperphosphatemic (serum
 354 phosphorus > 5.5 mg/dL) following a two-week phosphate binder washout period were
 355 randomized to receive sevelamer hydrochloride 800 mg tablets (N=99) or an active-control
 356 (N=101). At week 52, using last-observation-carried-forward, sevelamer and active-control
 357 both significantly decreased mean serum phosphorus (Table 4).

358 **Table 4. Mean Serum Phosphorus (mg/dL) and Ion Product at Baseline and Change**
 359 **from Baseline to End of Treatment**

	Sevelamer HCl (N=94)	Active- Control (N=98)
Phosphorus Baseline	7.5	7.3
Change from Baseline at Endpoint	-2.1	-1.8

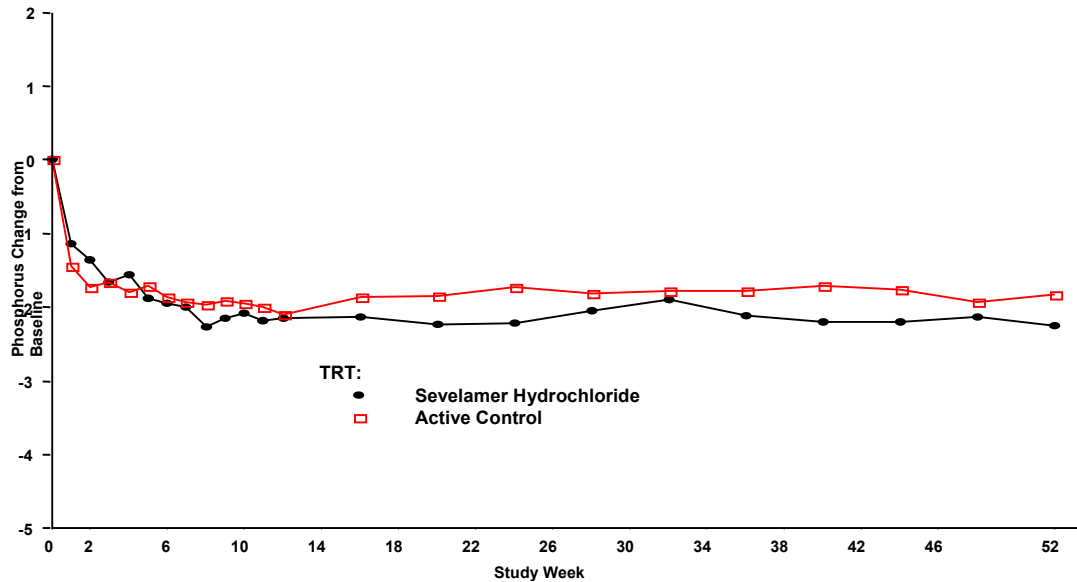
PROPOSE TEXT OF THE LABELING OF THE DRUG

Ca x Phosphorus Ion Product Baseline	70.5	68.4
Change from Baseline at Endpoint	-19.4	-14.2

360 Sixty-one percent of sevelamer hydrochloride patients and 73% of the control patients
361 completed the full 52 weeks of treatment.

362 Figure 3, a plot of the phosphorus change from baseline for the completers, illustrates
363 the durability of response for patients who are able to remain on treatment.

364 **Figure 3. Mean Phosphorus Change from Baseline for Patients who Completed**
365 **52 weeks of Treatment**



366
367
368
369
370

371 Average daily sevelamer hydrochloride dose at the end of treatment was 6.5 g (range
372 of 0.8 to 13 g).

373 **14.4 Sevelamer Hydrochloride Versus Active-Control in Peritoneal Dialysis Patients**

374 One hundred and forty-three patients on peritoneal dialysis who were
375 hyperphosphatemic (serum phosphorus > 5.5 mg/dL) following a two-week phosphate binder
376 washout period were randomized to receive Renagel® (N=97) or active-control (N=46) open
377 label for 12 weeks. Average daily sevelamer hydrochloride dose at the end of treatment was
378 5.9 g (range 0.8 to 14.3 g). Thirteen patients (14%) in the sevelamer group and 9 patients
379 (20%) in the active-control group discontinued, mostly for gastrointestinal adverse reactions.

380 There were statistically significant changes in serum phosphorus ($p < 0.001$) for sevelamer
381 hydrochloride (-1.6 mg/dL from baseline of 7.5 mg/dL), similar to the active-control.

382 **14.5 An Open Label, Dose Titration Study of Sevelamer Carbonate Tablets Dosed**
383 **Three Times A Day In Hyperphosphatemic Chronic Kidney Disease Patients Not On**
384 **Dialysis**

385 An open-label, single-arm, dose titration study was conducted with sevelamer
386 carbonate tablets in hyperphosphatemic CKD patients not on dialysis. The study included a
387 washout period for those on binder, an 8-week treatment period followed by a post-treatment
388 washout period for all patients. All patients were supplemented with a daily dose of 400 IU of
389 native vitamin D to be taken separately from the dose of sevelamer carbonate. Sevelamer
390 carbonate tablets were dosed three times per day and mean serum phosphorus level decreased
391 from 2.0 mmol/L (6.2 mg/dL) at baseline to 1.6 mmol/L (4.8 mg/dL) at the end of treatment.
392 The decrease in serum phosphorus level was statistically significant [mean 0.5 mmol/L (1.4
393 mg/dL), $p < 0.001$]. During the post-treatment washout period, there was a statistically
394 significant increase in mean serum phosphorus levels of 0.6 mmol/L (1.7 mg/dL) ($p < 0.001$)
395 confirming the efficacy of sevelamer carbonate in hyperphosphatemic CKD patients not on
396 dialysis.

397 **14.6 A Clinical Trial With Sevelamer Carbonate In Pediatric Patients.**

398 A clinical trial with sevelamer carbonate was conducted in pediatric patients. This
399 study included a washout period for subjects on a phosphate binder, a 2-week, double-blind,
400 placebo-controlled, Fixed Dose Period (FDP), followed by a 26-week open-label, sevelamer
401 carbonate Dose Titration Period (DTP). In pediatric patients (6 to 18 years old with a BSA
402 range of 0.8 m² to 2.4 m²) with hyperphosphatemia secondary to CKD, sevelamer carbonate
403 significantly reduced serum phosphorus through Week 2 by an LS Mean difference of -0.90
404 (SE 0.270) mg/dL compared to placebo ($p = 0.001$). The study met its primary and secondary
405 efficacy endpoints. A similar treatment response was observed in patients who received
406 sevelamer carbonate during a 6-month open-label DTP. Sevelamer carbonate significantly
407 reduced serum phosphorus through Week 28/ET: the mean change from baseline to Week
408 28/ET was -1.18 (SD 2.122) mg/dL [$p < 0.0001$]. Most of AEs reported as related, or possibly
409 related, to sevelamer carbonate were gastrointestinal in nature. No new risks or safety signals
410 were identified with the use of sevelamer carbonate during the study.

411 **15. INCOMPATIBILITIES**

412 Not applicable

PROPOSE TEXT OF THE LABELING OF THE DRUG

413 16. HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

414 Renvela® 800 mg Tablets are supplied as white to off-white oval tablet, engraved with
415 “RV800” on one side, containing 800 mg of anhydrous sevelamer carbonate, microcrystalline
416 cellulose, coating solution (hypromellose and diacetylated monoglycerides), purified water,
417 sodium chloride, and zinc stearate. Renvela® 800 mg Tablets are packaged in 500 cc bottles
418 of 270 tablets.

419 1 Bottle of 30 ct 800 mg Tablets

420 1 Bottle of 180 ct 800 mg Tablets

421 1 Bottle of 270 ct 800 mg Tablets

422 **Storage Store at temperature not exceeding 30°C (86°F): excursions permitted to 15-**
423 **30°C (59-86°F).**

424 [See USP controlled room temperature]

425 Protect from moisture.

426 Shelf life is 36 months.

427 16.1 Nature and contents of container

428 HDPE bottles with a polypropylene cap and foil induction seal.

429 17. PATIENT COUNSELING INFORMATION**430 17.1 Dosing Recommendations**

431 The prescriber should inform patients to take Renvela with meals and adhere to their
432 prescribed diets. Instructions should be given on concomitant medications that should be
433 dosed apart from Renvela.

434 17.2 Adverse Reactions

435 Renvela may cause constipation that if left untreated, may lead to severe
436 complications. Patients should be cautioned to report new onset or worsening of existing
437 constipation promptly to their physician.

438 MARKETING AUTHORISATION HOLDER

439 Sanofi-Aventis (Thailand) Ltd.

440 Bangkok, Thailand

PROPOSE TEXT OF THE LABELING OF THE DRUG

441 **MARKETING AUTHORISATION**

442 1C 103/54 (N)

443 **DATE OF AUTHORISATION**

444 28th December 2011 (Approval date from the TFDA)

445 9th April 2015 (SMP release approval)

446 **DATE OF REVISION OF THE TEXT**

447 Sevelamer Carbonate, CCDS version 8 + Editorial change (Apr 2024)

448 Renvela is a Registered Trademark of Genzyme Corporation

เอกสารกำกับยาฉบับย่อ

เอกสารกำกับยาฉบับย่อนี้ ไม่ได้รวมข้อมูลทั้งหมดที่จำเป็นในการใช้ยา Renvela อย่างปลอดภัยและมีประสิทธิภาพ กรุณาดูเอกสารกำกับยา Renvela ฉบับเต็ม

Renvela (เซเวลามาเออร์ คาร์บอเนต)

ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม 800 มิลลิกรัม สำหรับรับประทาน

ข้อบ่งใช้และการใช้ยา:

- เซเวลามาเออร์ คาร์บอเนต (Renvela®) เป็นตัวจับฟอสเฟตที่มีข้อบ่งใช้ในการควบคุมระดับฟอสฟอรัสในซีรัมของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง (1)
- เซเวลามาเออร์ คาร์บอเนต (Renvela®) มีข้อบ่งใช้ในการควบคุมระดับฟอสฟอรัสในซีรัมของผู้ป่วยเด็ก (อายุไม่ต่ำกว่า 6 ปี และมีพื้นที่ผิวร่างกายไม่ต่ำกว่า 0.75 ตารางเมตร) ที่เป็นโรคไตเรื้อรัง (1)

ขนาดยาและการบริหารยา:

- ขนาดเริ่มต้นคือยาเม็ด 800 มิลลิกรัม หนึ่งหรือสองเม็ด สามครั้งต่อวัน รับประทานพร้อมอาหาร (2)
- ปรับขนาดยาทีละหนึ่งเม็ดต่อมื้ออาหารในช่วงระยะเวลา 2 สัปดาห์ ได้ตามต้องการเพื่อให้ได้ระดับฟอสฟอรัสในซีรัมตามเป้าหมาย (3.5 ถึง 5.5 มิลลิกรัม/เดซิลิตร) (2)
- ขนาดเริ่มต้นสำหรับผู้ป่วยเด็กขึ้นกับระดับพื้นที่ผิวร่างกายของผู้ป่วย (2)

รูปแบบขนาดยาและความแรงของยา:

- ยาเม็ด 800 มิลลิกรัม (3)

ข้อห้ามใช้:

- ผู้ป่วยที่มีระดับฟอสเฟตในเลือดต่ำหรือต่ำสุด (4)
- ผู้ป่วยที่มีปฏิกิริยาการแพ้ต่อยาสำคัญหรือต่อสารใดๆ ของตัวยาไม่สำคัญ

คำเตือนและข้อควรระวัง:

- ยังไม่มีข้อมูลความปลอดภัยและประสิทธิภาพของ Renvela ในผู้ป่วยที่มีภาวะกลืนลำบาก มีความผิดปกติของการกลืน ลำไส้เคลื่อนไหวผิดปกติรุนแรงรวมถึงอาการท้องผูกที่รุนแรง หรือได้รับการผ่าตัดใหญ่ในทางเดินอาหาร ควรใช้ความระมัดระวังเมื่อใช้ยา Renvela ในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของทางเดินอาหารเหล่านี้ (5.1)

- หากผู้ป่วยที่ใช้ยา Renvela มีอาการปวดท้องอย่างรุนแรง, มีความผิดปกติของกระเพาะอาหาร หรือลำไส้ หรือ มีเลือดปนในอุจจาระ เนื่องจากเลือดออกในกระเพาะอาหาร อาการเหล่านี้อาจเกิดจากการอักเสบของทางเดินอาหารอย่างรุนแรงที่มีสาเหตุมาจากการอุดตันของก้อนคริสตัลเซเวลามาเออร์ในทางเดินอาหาร ให้รีบพบแพทย์ทันทีเพื่อพิจารณาว่าจำเป็นต้องให้หยุดยาหรือหยุดยา

อาการไม่พึงประสงค์:

- อาการไม่พึงประสงค์ที่เกิดขึ้นบ่อยที่สุดสำหรับ Renvela ในการศึกษาาระยะสั้น (8 สัปดาห์ cross-over) คือ คลื่นไส้ (3%) และ อาเจียน (3%) (6.1) ในการศึกษาาระยะยาวของเซเวลามาเออร์ไฮโดรคลอไรด์ ที่มีส่วนประกอบออกฤทธิ์เหมือนเซเวลามาเออร์ คาร์บอเนต พบว่าอาการไม่พึงประสงค์ที่พบบ่อยที่สุด ได้แก่ อาเจียน (22%) คลื่นไส้ (20%) ท้องเสีย (19%) ปวดแสบท้อง (16%) ปวดท้อง (9%) ท้องอืด (8%) ท้องผูก (8%) (6.1)

- มีการรายงานกรณีของการเกิดภาวะแข็ง และที่พบน้อยกว่าคือ ลำไส้อุดตันและลำไส้ทะลุ (6.2)

- มีรายงานการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่ร้ายแรงจากการอักเสบของทางเดินอาหาร ได้แก่ ปวดท้องอย่างรุนแรง, มีความผิดปกติของกระเพาะอาหารและลำไส้ หรือ มีเลือดปนในอุจจาระ ซึ่งในกรณีนี้ผู้ป่วยจำเป็นต้องไปพบแพทย์ทันที

ปฏิกิริยากับผลิตภัณฑ์อื่น ๆ

- การศึกษาในอาสาสมัครปกติพบว่า เซเวลามาเออร์ไฮโดรคลอไรด์ ซึ่งมีส่วนประกอบออกฤทธิ์เหมือนกับเซเวลามาเออร์ คาร์บอเนต ลดค่าชีวประสิทธิผล (bioavailability) ของยาซิโปรฟลอกซาซิน (Ciprofloxacin) ลงประมาณ 50% (7.1)
- การศึกษาในอาสาสมัครปกติพบว่า เซเวลามาเออร์ไฮโดรคลอไรด์ไม่ได้เปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ของยาต่างๆ ที่ให้ครั้งเดียว ได้แก่ ยาดิจอกซิน (digoxin) ยาวาฟาริน (warfarin) ยาอีนาลาพริล (Enalapril) ยาเมโทโพรลอล (Metoprolol) และเฮลิก (7)
- ระหว่างประสบการณ์หลังการจำหน่าย มีรายงานกรณีที่พบได้น้อยมากที่ระดับ ไทรอยด์ สติมูเลติง ฮอริโมน (TSH) มีการเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่ใช้เซเวลามาเออร์ไฮโดรคลอไรด์ร่วมกับยาเลโวไทรอกซิน (Levothyroxine) ดังนั้นจึงแนะนำให้เฝ้าระวังระดับฮอริโมน TSH อย่างใกล้ชิดในผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้งสองตัวร่วมกัน (7.7)

- จากประสบการณ์หลังการจำหน่าย มีรายงานกรณีซึ่งพบได้น้อยมากที่มีการเพิ่มขึ้นของระดับฟอสเฟต ในผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่มยับยั้งการปั๊มโปรตอน (proton pump inhibitors) ร่วมกับเซเวลาเมอร์ คาร์บอนเนต (7.7)
- เมื่อมีการบริหารยาโดยการรับประทานซึ่งการลดลงของชีวประสิทธิผลของยานั้นจะส่งผลอย่างมีนัยสำคัญทางคลินิกต่อความปลอดภัยและประสิทธิผลของยา ควรรับประทานยานั้นอย่างน้อยหนึ่งชั่วโมงก่อนหรือสามชั่วโมงหลังการรับประทานยา Renvela หรือแพทย์ควรพิจารณาติดตามตรวจระดับยาในเลือด (7.7)

ใบดูข้อ 17 การให้คำปรึกษาผู้ป่วย

เอกสารกำกับยาฉบับเต็ม ประกอบด้วย

1. ข้อบ่งใช้และการใช้ยา
2. ขนาดยาและการบริหารยา
3. รูปแบบยาและความแรงของยา
4. ข้อห้ามใช้
5. คำเตือนและข้อควรระวัง
 - 5.1 ใช้อย่างระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของทางเดินอาหาร
 - 5.2 ติดตามตรวจระดับสารเคมีในซีรัม
 - 5.3 ติดตามตรวจการลดลงของระดับ วิตามิน D, E, K (ปัจจัยในการแข็งตัวของเลือด) และระดับกรดโฟลิก
6. อาการไม่พึงประสงค์
 - 6.1 ประสิทธิภาพจากการศึกษาทางคลินิก
 - 6.2 ประสิทธิภาพหลังการจำหน่าย
7. ปฏิกิริยาระหว่างผลิตภัณฑ์ยาอื่น ๆ
 - 7.1 ยาซีโปรฟลอกซาซิน (Ciprofloxacin)
 - 7.2 ยาดิจอกซิน (Digoxin)
 - 7.3 ยาวาฟาริน (Warfarin)
 - 7.4 ยาอินาลาพริล (Enalapril)
 - 7.5 ยาเมโทโพรลอล (Metoprolol)
 - 7.6 เหล็ก
 - 7.7 การรักษาร่วมกับยาสชนิดอื่นๆ
8. การใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ
 - 8.1 สตรีมีครรภ์
 - 8.2 สตรีในระยะคลอดบุตร
 - 8.3 การใช้ยาในเด็ก
 - 8.4 การใช้ยาในผู้ป่วยสูงอายุ
9. ผลต่อความสามารถในการขับขี้นวดยานและการใช้เครื่องจักร
10. การได้รับยาเกินขนาด
11. รายละเอียดยา
12. เกสซ์วิทยาคลินิก
 - 12.1 กลไกการออกฤทธิ์ของยา
 - 12.2 เกสซ์พลศาสตร์
 - 12.3 เกสซ์จลนศาสตร์

13. พิษวิทยาจากการศึกษาก่อนคลินิก

- 13.1 การเกิดมะเร็ง การเกิดการกลายพันธุ์ การสืบพันธุ์
บกพร่อง

14. การศึกษาทางคลินิก

- 14.1 การศึกษาแบบข้ามกลุ่มระหว่างยาเม็ดเซเวลามาเออร์ คาร์บอนเนต (Renvela[®]) 800 มิลลิกรัม และยาเม็ดเซเวลามาเออร์ ไฮโดรคลอไรด์ (Renagel[®]) 800 มิลลิกรัม
- 14.2 การศึกษาแบบข้ามกลุ่มระหว่างเซเวลามาเออร์ ไฮโดรคลอไรด์กับการรักษาตามปกติในกลุ่มควบคุมในผู้ป่วยที่ฟอกเลือด
- 14.3 การศึกษาระหว่างเซเวลามาเออร์ ไฮโดรคลอไรด์ กับกลุ่มการรักษาควบคุมในผู้ป่วยที่ฟอกเลือด
- 14.4 การศึกษาระหว่างเซเวลามาเออร์ ไฮโดรคลอไรด์ กับกลุ่มการรักษาควบคุมในผู้ป่วยที่ล้างไตทางหน้าท้อง
- 14.5 การศึกษาแบบเปิดฉลากที่มีการปรับขนาดยาเซเวลามาเออร์ คาร์บอนเนต โดยให้สามครั้งต่อวัน แก่ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีภาวะระดับฟอสเฟตในซีรัมสูงที่ไม่ได้รับการฟอกเลือด
- 14.6 การศึกษาทางคลินิกของเซเวลามาเออร์ คาร์บอนเนตในผู้ป่วยเด็ก

15. ความไม่เข้ากันของยา

16. รูปแบบการจัดจำหน่าย/การเก็บรักษาและการจัดการ

- 16.1 ลักษณะและส่วนประกอบของภาชนะบรรจุ

17. การให้คำปรึกษาผู้ป่วย

- 17.1 ขนาดยาแนะนำ
- 17.2 อาการไม่พึงประสงค์

18. ผู้ถือใบอนุญาตจำหน่าย

19. เลขที่ใบอนุญาต

20. วันที่ที่ได้รับอนุญาตครั้งแรก/วันที่ที่ต่ออายุ

21. วันที่แก้ไขปรับปรุงเอกสารกำกับยา

1. ข้อบ่งใช้และการใช้ยา

Renvela® (เซเวลามาเมอร์ คาร์บอเนต) เป็นสารจับฟอสเฟต (phosphate binder) มีข้อบ่งใช้สำหรับการควบคุมระดับฟอสฟอรัสในซีรัมของผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease (CKD))

Renvela® มีข้อบ่งใช้ในการควบคุมระดับฟอสฟอรัสในซีรัมของผู้ป่วยเด็ก (อายุไม่ต่ำกว่า 6 ปี และมีพื้นที่ผิวร่างกายไม่ต่ำกว่า 0.75 ตารางเมตร) ที่เป็นโรคไตเรื้อรัง

2. ขนาดยาและการบริหารยา

เนื่องจากการแตกตัวอย่างรวดเร็วของเม็ดยาเกลือคาร์บอเนตและการทำปฏิกิริยากับกรดไฮโดรคลอริกในกระเพาะอาหารอย่างรวดเร็วของมัน ทำให้คาดการณ์ว่าขนาดยา Renvela น่าจะคล้ายคลึงกับที่ได้จากเกลือไฮโดรคลอไรด์

สำหรับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับสารจับฟอสเฟตมาก่อน: ขนาดยา Renvela เริ่มต้นที่แนะนำคือ 800 ถึง 1600 มิลลิกรัม ซึ่งสามารถบริหารยา Renvela 800 มิลลิกรัมได้หนึ่งหรือสองเม็ด ร่วมกับมื้ออาหารโดยปรับยาตามระดับฟอสฟอรัสในซีรัม ตารางที่ 1 แสดงขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำของ Renvela ในผู้ป่วยที่ไม่ได้รับสารจับฟอสเฟตมาก่อน

ตารางที่ 1 ขนาดยาเริ่มต้นสำหรับผู้ป่วยที่ไม่ได้รับสารจับฟอสเฟตมาก่อน

ระดับฟอสฟอรัสในซีรัม	Renvela® 800 มิลลิกรัม
> 5.5 และ < 7.5 มิลลิกรัม/เดซิลิตร	1 เม็ด วันละ 3 เวลา พร้อมอาหาร
≥ 7.5 และ < 9.0 มิลลิกรัม/เดซิลิตร	2 เม็ด วันละ 3 เวลา พร้อมอาหาร
≥ 9.0 มิลลิกรัม/เดซิลิตร	2 เม็ด วันละ 3 เวลา พร้อมอาหาร

สำหรับผู้ป่วยที่เปลี่ยนจาก เซเวลามาเมอร์ ไฮโดรคลอไรด์: แนะนำสั่งจ่ายยาเซเวลามาเมอร์ คาร์บอเนต ในขนาดที่เท่าเทียมกันแบบกรัมต่อกรัม อาจจำเป็นต้องปรับขนาดยาเพิ่มเติมเพื่อให้ได้ระดับฟอสเฟตตามที่ต้องการ ขนาดยาสูงสุดต่อวันของยาเซเวลามาเมอร์ คาร์บอเนตที่ศึกษาคือ 14 กรัม ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ที่ได้รับการฟอกเลือด

ผู้ป่วยที่เปลี่ยนจากการใช้แคลเซียม อะซีเตต: ในการศึกษาผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ที่ได้รับการฟอกเลือดจำนวน 84 คน พบว่ามีการลดลงที่คล้ายกันของฟอสฟอรัสในซีรัม ด้วยขนาดยาที่เท่าเทียมกัน (มิลลิกรัมต่อมิลลิกรัมโดยประมาณ) ของเซเวลามาเมอร์ ไฮโดรคลอไรด์ และแคลเซียม อะซีเตต ตารางที่ 2 แสดงขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำของ Renvela ตามขนาดยาแคลเซียม อะซีเตตที่ใช้ในปัจจุบันของผู้ป่วย

ตารางที่ 2: ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำสำหรับผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่เปลี่ยนจากแคลเซียม อะซีเตตมาเป็น Renvela

แคลเซียม อะซีเตต 667 มิลลิกรัม (เม็ด/มื้อ)	Renvela® 800 มิลลิกรัม (เม็ด/มื้อ)
1 เม็ด	1 เม็ด
2 เม็ด	2 เม็ด
3 เม็ด	3 เม็ด

การปรับขนาดยาสำหรับผู้ป่วยทุกรายที่ใช้ Renvela: ควรเพิ่มหรือลดขนาดยาทีละหนึ่งเม็ดต่อมื้อในระยะเวลาสองสัปดาห์ตามความจำเป็น โดยมีเป้าหมายเพื่อควบคุมระดับฟอสฟอรัสในซีรัมให้ได้ภายในช่วงเป้าหมาย 3.5 ถึง 5.5 มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร

ผู้ป่วยเด็ก: ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำสำหรับผู้ป่วยเด็กขึ้นกับระดับพื้นที่ผิวร่างกายของผู้ป่วย Renvela จะต้องได้รับวันละสามเวลาร่วมกับมื้ออาหารและ/หรืออาหารว่าง หากผู้ป่วยเด็กรับประทานอาหาร/อาหารว่างน้อยกว่า 3 มื้อต่อวัน Renvela ควรจะให้ต่อมื้ออาหาร/อาหารว่างเท่านั้นและไม่ควรให้ตอนท้องว่าง ตัวอย่างเช่น หากผู้ป่วยมีพื้นที่ผิวร่างกายระหว่าง ≥ 0.75 ถึง < 1.2 ตารางเมตร และผู้ป่วยรับประทานอาหาร/อาหารว่าง 2 มื้อต่อวัน ผู้ป่วยนั้นควรได้รับยา 0.8 กรัมต่อมื้อ วันละสองเวลา

ตารางที่ 3 ขนาดยาเริ่มต้นที่แนะนำตามพื้นที่ผิวร่างกายของผู้ป่วยเด็ก (Body Surface Area) (ตารางเมตร)

พื้นที่ผิวร่างกาย (BSA) (ตารางเมตร)	ขนาดยาต่อมื้ออาหาร/อาหารว่าง
≥ 0.75 to < 1.2	0.8 กรัม
> 1.2	1.6 กรัม

หมายเหตุ

ค่าพื้นที่ผิวร่างกายไม่ต่ำกว่า 0.75 ตารางเมตร ที่นำมาแสดงในเอกสารกำกับยานี้ เป็นค่าพื้นที่ผิวของร่างกาย ที่ได้จากรายงานวิจัยของต่างประเทศ ซึ่งอาจไม่ตรงกับค่าพื้นที่ผิวร่างกายของผู้ป่วยเด็กไทย หากแพทย์ผู้ต้องการใช้ยาในเด็กไทย จำเป็นต้องคำนวณค่าพื้นที่ผิวร่างกายของผู้ป่วยเอง สำหรับสถิติของกรมอนามัย กระทรวงสาธารณสุขที่ทำการสำรวจล่าสุด พบว่า เด็กชายไทย อายุ 6 ปี มีค่าน้ำหนักเฉลี่ย 20 กิโลกรัม มีค่าความสูงเฉลี่ย 115 ซม. และเด็กหญิงไทย อายุ 6 ปี มีค่าน้ำหนักเฉลี่ย 19.5 กิโลกรัม มีค่าความสูงเฉลี่ย 113 ซม. และสามารถคำนวณ body surface area ได้จากสูตรต่อไปนี้คือ

ก. Mosteller's formula

$$BSA = \sqrt{((\text{ความสูง เป็น ซม.}) \times (\text{น้ำหนัก เป็น กก.})/3600)}$$

ข. DuBois formula

$$BSA = 0.20247 \times (\text{ความสูง เป็น ซม.})^{0.725} \times (\text{น้ำหนัก เป็น กก.})^{0.425}$$

ค. Haycock formula

$$BSA = 0.024265 \times (\text{ความสูง เป็น ซม.})^{0.3964} \times (\text{น้ำหนัก เป็น กก.})^{0.5378}$$

ประชากรในกลุ่มพิเศษ

เด็ก: ประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ Renvela ยังไม่เป็นที่ยอมรับในเด็กที่อายุต่ำกว่า 6 ปี รวมถึงเด็กที่มีพื้นที่ผิวร่างกายต่ำกว่า 0.75 ตารางเมตร ไม่แนะนำให้ใช้ Renvela ในเด็กอายุต่ำกว่า 6 ปี

ความปลอดภัยและประสิทธิผลของการใช้เซเวลามอร์ คาร์บอนेटในผู้ป่วยเด็กที่เป็นโรคไตเรื้อรัง (CKD) ที่มีภาวะฟอสเฟตในเลือดสูง ได้ถูกทำการประเมินในหลายศูนย์การศึกษา โดย 2 สัปดาห์ เป็นการศึกษาแบบสุ่ม ยาหลอก-ยาจริง ซึ่งเป็นช่วงที่ขนาดยาคงที่ (randomized, placebo-controlled, Fixed Dose Period (FDP)) ตามด้วยช่วงการศึกษาแบบแขนเดียว เปิดฉลาก ซึ่งเป็นช่วงที่มีการปรับขนาดยา (single-arm, open-label, Dose Titration Period (DTP)) เป็นเวลา 6 เดือน ผู้ป่วยทั้งหมดจำนวน 101 ราย (อายุ 6 ถึง 18 ปี) ที่มีช่วงพื้นที่ผิวร่างกายระหว่าง 0.8 ถึง 2.4 ตารางเมตร ถูกสุ่มเข้าร่วมการศึกษา ผู้ป่วย 49 รายได้รับเซเวลามอร์ คาร์บอนेट และผู้ป่วย 51 รายได้รับยาหลอกในระหว่าง 2 สัปดาห์ซึ่งเป็นช่วงที่ขนาดยาคงที่ (FDP) หลังจากนั้นผู้ป่วยทุกรายได้รับเซเวลามอร์ คาร์บอนेट อีก 26 สัปดาห์ซึ่งเป็นช่วงที่มีการปรับ

ขนาดยา (DTP) เมื่อการศึกษาบรรลุถึงจุดสิ้นสุดประสิทธิภาพประสิทธิผลของยาปฏิชีวนะและคุณสมบัติของยาการศึกษา ในผู้ป่วยเด็กที่มีภาวะฟอสเฟตในเลือดสูงทุติยภูมิจากโรคไตเรื้อรัง เซเวลามาเมอร์ คาร์บอนเนตสามารถระดับฟอสฟอรัสในซีรัมได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอกในระหว่าง 2 สัปดาห์ที่ขนาดยาคงที่ (FDP) ผลการตอบสนองของการรักษาอยู่ในผู้ป่วยเด็กที่ได้รับเซเวลามาเมอร์ คาร์บอนเนตในระหว่าง 6 เดือนของการศึกษาแบบเปิดฉลากที่มีการปรับขนาดยา (DTP) ไม่พบความเสี่ยงใหม่หรือสัญญาณความปลอดภัยใหม่จากการใช้เซเวลามาเมอร์ คาร์บอนเนตในระหว่างการศึกษา (ดู หัวข้อ 14.6)

ควรกลืนเม็ดยา Renvela ทั้งเม็ด และไม่ควรบด เคี้ยว หรือ แบ่งเม็ดยาก่อนรับประทาน

3. รูปแบบและขนาดยา

เม็ดรูปยาวรี สีขาวถึงขาวนวล ด้านหนึ่งมีอักษร RV800

4. ข้อห้ามใช้

Renvela มีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีระดับฟอสเฟตในเลือดต่ำหรือมีภาวะลำไส้อุดตัน

Renvela มีข้อห้ามใช้ในผู้ป่วยที่มีปฏิกิริยาการแพ้ต่อตัวยาสำคัญหรือต่อสารใดๆ ของตัวยาไม่สำคัญ

5. คำเตือนและข้อควรระวัง

5.1 **ข้อควรระวังระดับสูงในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของทางเดินอาหาร:** ยังไม่มีข้อมูลความปลอดภัยของ Renvela ในผู้ป่วยที่มีภาวะกลืนลำบาก มีความผิดปกติของการกลืน ลำไส้เคลื่อนไหวผิดปกติรุนแรงรวมถึงอาการท้องผูกที่รุนแรง หรือได้รับการผ่าตัดใหญ่ในทางเดินอาหาร ให้ใช้ความระมัดระวังในผู้ป่วยที่มีความผิดปกติของทางเดินอาหารดังกล่าว

มีรายงานการเกิดความผิดปกติของการอักเสบในทางเดินอาหารที่ร้ายแรง (ซึ่งมีภาวะแทรกซ้อน รวมถึง มีเลือดออกทางเดินอาหารทะเล เป็นแผล มีการตายของเนื้อเยื่อ ลำไส้อักเสบ และก้อนในลำไส้/ลำไส้ใหญ่) ซึ่งเกี่ยวข้องกับปรากฏการณ์ของคริสตัลของเซเวลามาเมอร์ อาการอักเสบอาจดีขึ้นหลังจากหยุดยา Renvela การรักษาด้วย Renvela ควรมีการประเมินในผู้ป่วยที่เกิดอาการของทางเดินอาหารอย่างรุนแรง

5.2 **ติดตามตรวจระดับสารเคมีในเลือด:** ควรเฝ้าติดตามระดับไบคาร์บอนเนตและคลอไรด์ในเลือด

5.3 **ติดตามตรวจการลดลงของระดับ วิตามิน D, E, K (ปัจจัยในการแข็งตัวของเลือด) และระดับกรดโฟลิก:**

การศึกษาก่อนคลินิกในหนูแรทและสุนัขพบว่า เซเวลามาเมอร์ ไฮโดรคลอไรด์มีส่วนประกอบออกฤทธิ์เหมือนกับเซเวลามาเมอร์ คาร์บอนเนต ลดระดับวิตามิน D, E, K (ปัจจัยในการแข็งตัวของเลือด) และระดับกรดโฟลิกที่ขนาดยา 6-10 เท่าของระดับที่แนะนำในคน การศึกษาทางคลินิกระยะสั้นไม่พบหลักฐานของการลดลงของระดับวิตามินในซีรัม อย่างไรก็ตาม การศึกษาทางคลินิกนาน 1 ปี พบว่าระดับ 25-ไฮดรอกซีวิตามินดี (ช่วงปกติ 10 ถึง 55 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร) ลดลงจาก 39 ± 22 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตรไปเป็น 34 ± 22 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร ($p < 0.01$) จากการรักษาด้วยเซเวลามาเมอร์ ไฮโดรคลอไรด์ ผู้ป่วยส่วนใหญ่ (ประมาณ 75%) ที่ได้รับเซเวลามาเมอร์ ไฮโดรคลอไรด์ในการศึกษาทางคลินิกได้รับวิตามินเสริมอยู่แล้วซึ่งเป็นลักษณะทั่วไปของผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือด แนะนำให้มีการเสริมวิตามิน D (ประมาณ 400 IU ของวิตามิน D (native vitamin D) ต่อวัน) แก่ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ไม่ได้รับการฟอกเลือด โดยสามารถให้เป็นส่วนหนึ่งของวิตามินรวมเสริมควบคู่ไปกับการได้รับ Renvela

6. อาการไม่พึงประสงค์

6.1 ประสพการณ์จากการศึกษาทางคลินิก: เนื่องจากการศึกษาทางคลินิกกระทำภายใต้สภาวะต่างๆ ที่มีความแตกต่างกันมาก อัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์ที่พบในการศึกษาทางคลินิกของยาตัวหนึ่งไม่สามารถนำมาเปรียบเทียบกับอัตราการเกิดอาการไม่พึงประสงค์จากการศึกษาทางคลินิกของยาอีกตัวหนึ่งได้โดยตรงและอาจไม่สะท้อนถึงอัตราที่ถูกต้องพบในเวชปฏิบัติ

ข้อมูลทางด้านความปลอดภัยของ Renvela ยังมีอยู่จำกัด อย่างไรก็ตามเมื่อคำนึงว่า Renvela มีส่วนประกอบออกฤทธิ์ที่เหมือนเกลือไฮโดรคลอไรด์ อาการไม่พึงประสงค์ของเกลือทั้งสองชนิดจึงควรคล้ายคลึงกัน

มีการศึกษาความปลอดภัยของเซเวลามาเมอร์ (ทั้งในรูปแบบเกลือคาร์บอเนตและเกลือไฮโดรคลอไรด์) ในหลายการศึกษาทางคลินิก โดยมีผู้ป่วยที่ได้รับการฟอกเลือดทั้งหมด 969 ราย ซึ่งได้รับการรักษาเป็นระยะเวลา 4-50 สัปดาห์ (ผู้ป่วย 724 รายได้รับเซเวลามาเมอร์ไฮโดรคลอไรด์ และ 245 รายได้รับเซเวลามาเมอร์ คาร์บอเนต), มีผู้ป่วยที่ได้รับการล้างไตทางหน้าท้องจำนวน 97 ราย ซึ่งได้รับการรักษาเป็นระยะเวลา 12 สัปดาห์ (ทุกคนได้รับเซเวลามาเมอร์ไฮโดรคลอไรด์) และมีผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ไม่ได้รับการฟอกเลือด 128 ราย ซึ่งได้รับการรักษาเป็นระยะเวลา 8-12 สัปดาห์ (79 รายได้รับเซเวลามาเมอร์ไฮโดรคลอไรด์ และ 49 รายได้รับเซเวลามาเมอร์ คาร์บอเนต)

อาการไม่พึงประสงค์ที่พบได้บ่อยที่สุด ($\geq 5\%$ ของผู้ป่วย) ซึ่งน่าจะหรืออาจจะเกิดจากเซเวลามาเมอร์ทั้งหมดเป็นอาการในระบบทางเดินอาหาร อาการไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่มีความรุนแรงในระดับเล็กน้อยถึงปานกลาง ข้อมูลจากการศึกษาที่น่าจะหรืออาจจะเกี่ยวข้องกับเซเวลามาเมอร์ได้ถูกแสดงตามความถี่ไว้ในตารางข้างล่าง อัตราความถี่ถูกรายงานเป็น พบได้บ่อยมาก ($\geq 1/10$), พบได้บ่อย ($\geq 1/100, < 1/10$), พบได้ไม่บ่อย ($\geq 1/1,000, < 1/100$), พบได้น้อย ($\geq 1/10,000, < 1/1,000$), พบได้น้อยมาก ($< 1/10,000$), ไม่ทราบ (ไม่สามารถประเมินได้จากข้อมูลที่มี)

อาการในระบบทางเดินอาหาร
พบได้บ่อยมาก: คลื่นไส้ อาเจียน ปวดท้องช่วงบน ท้องผูก
พบได้บ่อย: ท้องเสีย อาหารไม่ย่อย ท้องอืด ปวดท้อง

6.2 ประสพการณ์หลังการขาย: อาการไม่พึงประสงค์ดังต่อไปนี้ตรวจพบได้ในช่วงหลังการอนุมัติการใช้เซเวลามาเมอร์ไฮโดรคลอไรด์ซึ่งมีส่วนประกอบออกฤทธิ์เหมือนเซเวลามาเมอร์ คาร์บอเนต: ปฏิกริยาการแพ้ อาการคัน ผื่น ปวดท้อง อุจจาระแข็ง และกรณีที่พบไม่บ่อยคือ ลำไส้ไม่บีบตัว ลำไส้อุดตันและลำไส้ทะลุ ควรให้การรักษาทางการแพทย์ที่เหมาะสมในผู้ป่วยที่มีปัญหาท้องผูกหรือมีปัญหาท้องผูกอยู่แต่เดิมแล้วอาการแย่ลงเพื่อหลีกเลี่ยงภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง

เนื่องจากอาการดังกล่าวเป็นการรายงานโดยสมัครใจจากประชากรที่ไม่ทราบจำนวนที่แน่นอน ดังนั้นจึงไม่อาจสามารถประมาณค่าความถี่หรือความสัมพันธ์เชิงเหตุ-ผลกับการได้รับยาได้เสมอไป

มีรายงานการเกิดกลุ่มอาการอักเสบในทางเดินอาหารที่ร้ายแรง (ซึ่งมีภาวะแทรกซ้อน รวมถึง มีเลือดออก ทางเดินอาหารทะลุ เป็นแผล มีการตายของเนื้อเยื่อ ลำไส้อักเสบ และลำไส้อุดตัน) ซึ่งเกี่ยวข้องกับการปรากฏขึ้นของคริสตัลของเซเวลามาเมอร์

7. ปฏิกริยาต่อยาอื่น

มีการศึกษาปฏิกริยาระหว่างยาของเซเวลามาเออร์ คาร์บอนเนตในคน 2 การศึกษา พบว่าในอาสาสมัครที่มีสุขภาพดี เซเวลามาเออร์ คาร์บอนเนตไม่มีผลต่อชีวประสิทธิผลของยากับยาอื่นไม่ว่าจะเป็นยาวาฟารินหรือยาดิจอกซิน

ส่วนเซเวลามาเออร์ ไฮโดรคลอไรด์ที่มีส่วนประกอบออกฤทธิ์เหมือนเซเวลามาเออร์ คาร์บอนเนต ในคนได้มีการศึกษาปฏิกริยาระหว่างเซเวลามาเออร์ ไฮโดรคลอไรด์กับยาอื่นได้แก่ ยาซีโปรฟลอกซาซิน ยาดิจอกซิน ยาวาฟาริน ยาอีนาลาพริล ยาเมโทโพรลอลและเหล็ก

7.1 ยาซีโปรฟลอกซาซิน

การศึกษาในประชากรที่สุขภาพดีจำนวน 15 คนโดยการให้ยาร่วมกับเซเวลามาเออร์ ไฮโดรคลอไรด์ ขนาดยาให้ครั้งเดียว 2.8 กรัม พบว่าชีวประสิทธิผลของยาซีโปรฟลอกซาซินลดลงโดยประมาณ 50%

7.2 ยาดิจอกซิน

การศึกษาในประชากรที่สุขภาพดีจำนวน 19 คนที่ได้รับเซเวลามาเออร์ ไฮโดรคลอไรด์ขนาดยา 2.4 กรัมสามเวลาพร้อมอาหารต่อวันเป็นเวลา 2 วัน พบว่าเซเวลามาเออร์ไม่เปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ของยาดิจอกซินที่ให้ขนาดครั้งเดียว

7.3 ยาวาฟาริน

การศึกษาในประชากรที่สุขภาพดีจำนวน 14 คนที่ได้รับเซเวลามาเออร์ ไฮโดรคลอไรด์ 2.4 กรัมสามเวลาพร้อมอาหารต่อวันเป็นเวลา 2 วัน พบว่าเซเวลามาเออร์ไม่เปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ของยาวาฟารินที่ให้ขนาดครั้งเดียว

7.4 ยาอีนาลาพริล

การศึกษาในประชากรที่สุขภาพดีจำนวน 28 คนที่ได้รับเซเวลามาเออร์ ไฮโดรคลอไรด์ขนาดยาให้ครั้งเดียว 2.4 กรัม พบว่าเซเวลามาเออร์ไม่เปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ของยาอีนาลาพริลที่ให้ขนาดครั้งเดียว

7.5 ยาเมโทโพรลอล

การศึกษาในประชากรที่สุขภาพดีจำนวน 31 คนที่ได้รับเซเวลามาเออร์ ไฮโดรคลอไรด์ขนาดยาให้ครั้งเดียว 2.4 กรัม พบว่าเซเวลามาเออร์ไม่เปลี่ยนแปลงเภสัชจลนศาสตร์ของยาเมโทโพรลอลที่ให้ขนาดครั้งเดียว

7.6 เหล็ก

การศึกษาในประชากรที่สุขภาพดีจำนวน 23 คนที่ได้รับเซเวลามาเออร์ ไฮโดรคลอไรด์ขนาดยาให้ครั้งเดียว 2.8 กรัม พบว่าไม่เปลี่ยนแปลงการดูดซึมเหล็กที่ให้ขนาดยาครั้งเดียวในยาเม็ดเคลือบเฟอรัส ซัลเฟตที่มีส่วนประกอบของเหล็ก 200 มิลลิกรัม

7.7 การรักษาพร้อมกับยาชนิดอื่นๆ

ยังไม่มีข้อมูลจากการสังเกตเกี่ยวกับการหลีกเลี่ยงปฏิกริยาระหว่างยา Renvela กับยาชนิดอื่นๆ ที่ส่วนใหญ่ใช้ร่วมกัน จากประสบการณ์หลังการจำหน่าย มีรายงานผู้ป่วยบางกรณีซึ่งพบน้อยมากที่มีการเพิ่มขึ้นของระดับไทรอยด์ สติมูเลติง ฮอริโมน (TSH) ในผู้ป่วยที่ใช้เซเวลามาเออร์ ไฮโดรคลอไรด์ร่วมกับยา เลโวไทรอกซีน (Levothyroxine) แนะนำให้มีการเฝ้าติดตามระดับฮอริโมน TSH อย่างใกล้ชิดในผู้ป่วยที่ได้รับยาทั้งสองตัวร่วมกัน จากประสบการณ์หลังการจำหน่าย มีรายงานกรณีซึ่งพบได้น้อยมากที่มีการเพิ่มขึ้นของระดับฟอสเฟต ในผู้ป่วยที่ได้รับยากลุ่มยับยั้งการปั๊มโปรตอน (proton pump inhibitors) ร่วมกับเซเวลามาเออร์ คาร์บอนเนต เมื่อมีการบริหารยาโดยการรับประทาน โดยที่การลดลงของชีวประสิทธิผลของยานั้นจะส่งผลทางคลินิกอย่างมีนัยสำคัญต่อความปลอดภัยและประสิทธิผลของยา ควรบริหารยานั้นอย่างน้อยหนึ่งชั่วโมงก่อนหรือสามชั่วโมงหลังการบริหารยา Renvela หรือแพทย์ควรพิจารณาติดตามตรวจระดับยาในเลือด ผู้ป่วยที่ได้รับยาต้านหัวใจเต้นผิดจังหวะเพื่อควบคุมอาการหัวใจเต้นผิดจังหวะ และยาต้านการชักเพื่อควบคุมความผิดปกติที่ทำให้ชักถูกแยกออกจากการศึกษาทางคลินิก ควรจะมีค่าเตือนพิเศษเมื่อสั่งจ่าย Renvela ให้กับผู้ป่วยที่รับประทานยาเหล่านี้เช่นกัน

จากประสบการณ์หลังการจำหน่าย มีรายงานความเข้มข้นของไซโคลสปอริน (cyclosporine), ไมโคฟีโนเลท โมฟีทีล (mycophenolate mofetil) และ ทาโครลิมีส (tacrolimus) ลดลงในผู้ป่วยที่เข้ายาดังกล่าวร่วมกับเซเวลามาเออร์ ไฮโดรคลอไรด์ โดยไม่มีผลทางคลินิกใดๆ ร่วมด้วย (เช่น การปฏิเสธอวัยวะที่ปลูกถ่าย (graft rejection)) ไม่สามารถตัดความเป็นไปได้ของการเกิดปฏิกิริยาระหว่างกันและควรพิจารณาติดตามความเข้มข้นของไซโคลสปอริน (cyclosporine), ไมโคฟีโนเลท โมฟีทีล (mycophenolate mofetil) และ ทาโครลิมีส (tacrolimus) ในเลือดอย่างใกล้ชิดระหว่างการให้สารต่างๆ เหล่านี้ร่วมกับเซเวลามาเออร์และภายหลังจากหยุดการใช้แล้ว

8. การใช้ยาในผู้ป่วยกลุ่มพิเศษ

8.1 สตรีมีครรภ์

ยาจัดอยู่ในกลุ่มซี (Category C) สำหรับสตรีมีครรภ์: ยังไม่มีการศึกษาผลของเซเวลามาเออร์ ไฮโดรคลอไรด์ต่อการดูดซึมวิตามินและสารอาหารอื่นๆ ในสตรีมีครรภ์ ความต้องการวิตามินและสารอาหารอื่นๆ เพิ่มขึ้นระหว่างการตั้งครรภ์ ควรให้ยา Renvela ในสตรีมีครรภ์และให้คำแนะนำหากเมื่อมีความจำเป็นอย่างชัดเจนและภายหลังจากการวิเคราะห์ถึงความเสี่ยง/ผลประโยชน์ (risk/benefit analysis) ต่อแม่และทารกอย่างรอบคอบแล้วเท่านั้น

ในหนูแรทที่ตั้งท้องการที่ให้นขนาดยาเซเวลามาเออร์ ไฮโดรคลอไรด์ในช่วงการสร้างอวัยวะพบว่าการสร้างกระดูกของตัวอ่อนลดลงหรือผิดปกติ ซึ่งอาจเกิดเนื่องมาจากการดูดซึมวิตามิน D ที่ละลายได้ดีในไขมันลดลง ให้นขนาดยาเกินของเซเวลามาเออร์ ไฮโดรคลอไรด์ในกระต่ายที่ตั้งท้องทางหลอดสว่นกระเพาะในช่วงระหว่างการสร้างอวัยวะ พบว่าเกิด resorption ของตัวอ่อนในระยะต้นๆ [(ดูพิษวิทยาจากการศึกษาก่อนคลินิก) (13.1)]

8.2 การคลอดบุตร

จากการศึกษาในสัตว์ไม่พบผลกระทบจากการรักษาด้วยเซเวลามาเออร์ ไฮโดรคลอไรด์ในการคลอดลูก ยังไม่ทราบผลของเซเวลามาเออร์ คาร์บอนเนตต่อการคลอดลูกในคน [(ดูพิษวิทยาจากการศึกษาก่อนคลินิก) (13.1)]

8.3 การใช้ยาในเด็ก

Renvela® มีข้อบ่งใช้ในการควบคุมระดับฟอสฟอรัสในซีรัมของผู้ป่วยเด็ก (อายุไม่ต่ำกว่า 6 ปี และมีพื้นที่ผิวร่างกายไม่ต่ำกว่า 0.75 ตารางเมตร) ที่เป็นโรคไตเรื้อรัง

8.4 การใช้ยาในผู้ป่วยสูงอายุ

การศึกษาทางคลินิกของ Renvela ไม่ได้รวมเอาจำนวนประชากรที่มีอายุเท่ากับ 65 ปีและมากกว่าได้เพียงพอที่จะพิจารณาว่าผู้สูงอายุตอบสนองได้แตกต่างจากประชากรอายุน้อยกว่าหรือไม่ ประสบการณ์ทางคลินิกที่มีรายงานอื่นๆ ไม่สามารถบอกความแตกต่างในการตอบสนองระหว่างผู้ป่วยสูงอายุและผู้ป่วยอายุน้อยกว่า โดยทั่วไปควรระมัดระวังในการเลือกขนาดยาสำหรับผู้สูงอายุ โดยมักจะเริ่มต้นด้วยยาในขนาดต่ำของช่วงขนาดยาที่ให้

9. ผลต่อความสามารถในการขับขี่รถยนต์และการทำงานเกี่ยวกับเครื่องจักร

ยังไม่มีการศึกษาเกี่ยวกับผลต่อความสามารถในการขับขี่รถยนต์และการทำงานเกี่ยวกับเครื่องจักร

10. การได้รับยาเกินขนาด

การให้เซเวลามาเออร์ ไฮโดรคลอไรด์ที่มีส่วนประกอบออกฤทธิ์เหมือนเซเวลามาเออร์ คาร์บอนเนตในอาสาสมัครที่แข็งแรงโดยมีการเพิ่มขนาดยาไปถึง 14 กรัมต่อวันเป็นเวลา 8 วันไม่พบอาการที่ไม่พึงประสงค์ ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอก

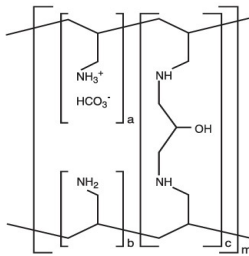
เลือดขนาดยาสูงสุดที่มีการศึกษาคือ 14 กรัมของเซเวลามาเมอร์ คาร์บอเนตและ 13 กรัมของเซเวลามาเมอร์ ไฮโดรคลอไรด์ไม่พบรายงานยาเกินขนาดของเซเวลามาเมอร์ คาร์บอเนต หรือเซเวลามาเมอร์ ไฮโดรคลอไรด์ในผู้ป่วย เนื่องจากเซเวลามาเมอร์ไม่ถูกดูดซึม ความเสี่ยงต่อการเกิดพิษในร่างกายทั้งระบบจึงต่ำ

11. คำอธิบายยา

ส่วนประกอบที่ออกฤทธิ์ใน Renvela คือ เซเวลามาเมอร์ คาร์บอเนต ซึ่งเป็นสายพอลิเมอร์ของเอมีนที่จับกับฟอสเฟตและมีจุดประสงค์ที่จะให้บริหารยาทางปาก ยาถูกพัฒนาขึ้นเพื่อเป็นตัวเลือกทางเภสัชกรรมที่เหมือนกับเซเวลามาเมอร์ ไฮโดรคลอไรด์ (Renagel®) เซเวลามาเมอร์ คาร์บอเนต เป็นเรซินที่แลกเปลี่ยนไอออนประจุลบกับโครงสร้างพอลิเมอร์ที่คล้ายกันกับเซเวลามาเมอร์ ไฮโดรคลอไรด์ โดยที่คาร์บอเนตจะไปแทนที่คลอไรด์แบบ counterion ในขณะที่ counterion แตกต่างกันในเกลือสองชนิด แต่ตัวพอลิเมอร์ของมันกับหมู่ออกฤทธิ์ซึ่งเกี่ยวข้องกับการจับกับหมู่ฟอสเฟต (phosphate binding) เหมือนกัน

Renvela (เซเวลามาเมอร์ คาร์บอเนต) หรือชื่อทางเคมีคือ พอลิ(อัลลิลเอมีน-co-N, N'-ไดอัลลิล-1,3-ไดอะมีโน-2-ไฮดรอกซีโพรเพน) เกลือคาร์บอเนต เซเวลามาเมอร์ คาร์บอเนตเป็นสารดูดความชื้นแต่ไม่ละลายในน้ำ โครงสร้างแสดงดังรูปที่ 1

รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของเซเวลามาเมอร์ คาร์บอเนต



a, b = จำนวนของกลุ่มเอมีนแรก $a+b=9$

c = จำนวนของกลุ่มเชื่อมโยง $c=1$

m = จำนวนมากที่บ่งชี้ถึงเครือข่ายเชื่อมโยงพอลิเมอร์ที่ขยายตัวออกมา

ยาเม็ด Renvela®: ยาเม็ดเคลือบฟิล์ม Renvela แต่ละเม็ดประกอบด้วยเซเวลามาเมอร์ คาร์บอเนต 800 มิลลิกรัม ในรูปแบบปราศจากน้ำ สารประกอบที่ไม่ออกฤทธิ์คือ สารเคลือบฟิล์ม (ไฮโปรมะลโลส, ไดอะเซดีเลต โมโนกลีเซอไรด์), น้ำ, ไมโครคริสทาลไลน์ เซลลูโลส, โซเดียมคลอไรด์และซิงค์ สเตียเรต

12. เกษัชวิทยาคลินิก

ผู้ป่วยที่เป็นโรคไตเรื้อรัง (CKD) เกิดฟอสฟอรัสคั่งและสามารถพัฒนาไปเป็นภาวะฟอสเฟตในเลือดสูง เมื่อผลคูณของแคลเซียมและฟอสฟอรัสในเลือด ($Ca \times P$ product) เกิน 55 ตารางมิลลิกรัม/ตารางเดซิลิตร มีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นที่จะเกิดหินปูนนอกตำแหน่งปกติ ภาวะฟอสเฟตในเลือดสูงมีบทบาทสำคัญในการเกิดภาวะฮอริโมนพาราไทรอยด์สูงชนิดทุติยภูมิในผู้ป่วยที่ไตเสื่อม

การรักษาภาวะฟอสเฟตในเลือดสูงได้แก่ ลดการรับประทานอาหารที่มีฟอสเฟต การยับยั้งการดูดซึมฟอสเฟตจากลำไส้ ด้วยการให้สารจับฟอสเฟตและการกำจัดฟอสเฟตออกทางการฟอกเลือด มีการแสดงให้เห็นว่าเซเวลามาเมอร์ คาร์บอเนตที่รับประทานพร้อมอาหารสามารถควบคุมระดับความเข้มข้นฟอสฟอรัสในซีรัมในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่ได้รับการฟอกเลือดได้

12.1 กลไกการออกฤทธิ์ของยา

Renvela ประกอบด้วยเซเวลามาเมอร์ คาร์บอนเนต ซึ่งเป็นพอลิเมอร์เชื่อมข้ามที่จับกับฟอสเฟตที่ไม่ถูกดูดซึม ปรากฏจากโลหะและแคลเซียม Renvela ประกอบด้วยสายเอมีนจำนวนมากที่แยกกันด้วยหนึ่งคาร์บอนจากแกนหลักพอลิเมอร์ สายเอมีนเหล่านี้คงอยู่ในรูป protonated ในลำไส้และทำปฏิกิริยากับโมเลกุลฟอสเฟตผ่านทางพันธะไฮดรอกซิลและพันธะไฮโดรเจน โดยการจับฟอสเฟตในทางเดินอาหารและลดการดูดซึม เซเวลามาเมอร์ คาร์บอนเนตจึงช่วยลดระดับความเข้มข้นฟอสเฟตในซีรัม

12.2 เกสัชพลศาสตร์

ATC สำหรับเซเวลามาเมอร์ คาร์บอนเนต คือ V03AE02 Treatment of Hyperphosphatemia

นอกจากผลต่อระดับฟอสเฟตในซีรัม เซเวลามาเมอร์ ไฮโดรคลอไรด์ ยังสามารถจับกับกรดน้ำดีในหลอดทดลองและในร่างกายของสัตว์ทดลองที่ใช้เป็นแบบการทดลอง การจับกับกรดน้ำดีโดยเรซินแลกเปลี่ยนประจุเป็นวิธีการที่ได้รับการยอมรับอย่างดีเพื่อลดระดับคอเลสเตอรอลในเลือด เนื่องจากเซเวลามาเมอร์ คาร์บอนเนตจับกับกรดน้ำดี ดังนั้นอาจจะรบกวนการดูดซึมไขมันตามปกติและดังนั้นจึงอาจจะลดการดูดซึมของวิตามินที่ละลายในไขมัน เช่น วิตามิน A, D และ K จากการศึกษาเซเวลามาเมอร์ ไฮโดรคลอไรด์ทางคลินิกพบว่าทั้งค่าเฉลี่ยของโคเลสเตอรอลรวมและ LDL โคเลสเตอรอล ลดลง 15-31% ผลนี้สังเกตพบได้หลังได้ยา 2 สัปดาห์ ระดับไตรกลีเซอไรด์ HDL โคเลสเตอรอลและอัลบูมินไม่เปลี่ยนแปลง

12.3 เกสัชจลนศาสตร์

จากการศึกษาขนาดใหญ่ที่สมดุลโดยใช้ ¹⁴C-เซเวลามาเมอร์ ไฮโดรคลอไรด์ในอาสาสมัครที่สุขภาพดีเพศชายและอาสาสมัครหญิงจำนวน 16 คน แสดงให้เห็นว่าเซเวลามาเมอร์ ไฮโดรคลอไรด์ไม่ถูกดูดซึมเข้ากระแสโลหิต แต่ไม่มีการศึกษาการดูดซึมในผู้ป่วยโรคไต

13. พิษวิทยาจากการศึกษาก่อนคลินิก

13.1 การเกิดมะเร็ง การเกิดการกลายพันธุ์ การสืบพันธุ์บกพร่อง

การทดสอบทางชีวภาพต่อการเกิดมะเร็งในช่วงชีวิตมาตรฐานได้กระทำในหนูเม้าส์และหนูแรท โดยให้เซเวลามาเมอร์ ไฮโดรคลอไรด์กับหนูแรทในอาหารที่ขนาด 0.3, 1, หรือ 3 กรัม/กิโลกรัม/วัน พบว่ามีอุบัติการณ์เพิ่มขึ้นของ transitional cell papilloma ที่กระเพาะปัสสาวะในหนูแรทเพศผู้ในกลุ่มที่ให้ขนาดยาสูง (ขนาดยาเทียบเท่า 2 เท่าของขนาดยาในมนุษย์ที่ให้สูงสุดในการศึกษาทางคลินิกที่ขนาด 13 กรัม) หนูเม้าส์ได้รับยาเซเวลามาเมอร์ ไฮโดรคลอไรด์ในอาหารที่ขนาดมากถึง 9 กรัม/กิโลกรัม/วัน (ขนาดยาเทียบเท่า 3 เท่าของขนาดยาในมนุษย์ที่ให้สูงสุดในการศึกษาทางคลินิก) ไม่มีอุบัติการณ์การเพิ่มขึ้นของเนื้องอกที่สังเกตพบได้ในหนูเม้าส์

ในการทดสอบด้านเซลล์พันธุศาสตร์ของสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนมในหลอดทดลองด้วยการกระตุ้นเมตาบอลิซึม เซเวลามาเมอร์ ไฮโดรคลอไรด์ทำให้จำนวนโครมโซ่สร้างโครโมโซมที่ผิดปกติเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เซเวลามาเมอร์ ไฮโดรคลอไรด์ไม่แสดงผลการเกิดการกลายพันธุ์ในการทดสอบ Ames bacterial mutation

เซเวลามาเมอร์ ไฮโดรคลอไรด์ไม่ได้ทำให้ภาวะการเจริญพันธุ์บกพร่องในหนูแรทเพศผู้หรือเพศเมียในการศึกษาที่ให้ยาโดยผสมในอาหารโดยที่ให้ยาในเพศเมีย 14 วัน ก่อนการจับคู่ผสมพันธุ์ไปถึงช่วงระยะข่มทอง และให้ยาหนูแรทเพศผู้เป็นเวลา 28 วันก่อนการจับคู่ผสมพันธุ์ ขนาดยาสูงสุดในการศึกษานี้คือ 4.5 กรัม/กิโลกรัม/วัน (ขนาดยาเทียบเท่า 3 เท่าของขนาดยาในมนุษย์ที่ให้สูงสุดในการศึกษาทางคลินิกที่ขนาด 13 กรัม)

ในหนูแรทตั้งท้องที่ให้เซเลเนียมไฮโดรคลอไรด์ในขนาด 0.5, 1.5 หรือ 4.5 กรัม/กิโลกรัม/วัน ระหว่างช่วงการสร้างอวัยวะ พบการสร้างกระดูกของตัวอ่อนลดลงหรือผิดปกติ ซึ่งอาจเกิดจากการดูดซึมที่ลดลงของวิตามิน D ซึ่งเป็นวิตามินที่ละลายในไขมัน โดยเกิดในกลุ่มที่ให้ยาขนาดกลางและสูง (ขนาดยาน้อยกว่าขนาดยาเทียบเท่าของมนุษย์ที่ให้สูงสุดในการศึกษาทางคลินิกที่ขนาด 13 กรัม) ในกระต่ายตั้งท้องที่ให้เซเลเนียมไฮโดรคลอไรด์ ขนาดยาให้ทางปาก 100, 500 หรือ 1,000 มิลลิกรัม/กิโลกรัม/วัน โดยให้อาหารทางหลอดสวนกระเพาะในช่วงระหว่างการสร้างอวัยวะ การเพิ่มขึ้นของ resorption ตัวอ่อนในช่วงต้นเกิดขึ้นในกลุ่มที่ให้ยาขนาดสูง (ขนาดยาเทียบเท่า 2 เท่าของขนาดยาในมนุษย์ ที่ให้สูงสุด 13 กรัมในการศึกษาทางคลินิก)

14. การศึกษาทางคลินิก

ความสามารถของเซเลเนียมเพื่อควบคุมฟอสฟอรัสในซีรัมในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ที่ฟอสเฟตถูกกำหนดเป็นหลักจากผลของเกลือไฮโดรคลอไรด์ที่จับกับฟอสเฟต มีการศึกษาทางคลินิกหกการศึกษาที่ใช้ เซเลเนียมไฮโดรคลอไรด์และหนึ่งการศึกษาที่ใช้เซเลเนียมคาร์บอเนต สำหรับการศึกษเซเลเนียมไฮโดรคลอไรด์ได้แก่ หนึ่งการศึกษาที่ให้ยาหลอกในกลุ่มควบคุมโดยที่ผู้ให้ยาและผู้รับยาไม่ทราบว่าใครได้ยาหลอกหรือยาจริง (double-blind, placebo-controlled study) เป็นเวลา 2 สัปดาห์ (เซเลเนียม N=24) สองการศึกษาที่ให้ยาเป็นแบบทาบชนิดยา และไม่ได้มีกลุ่มควบคุม (open-label, uncontrolled study) เป็นเวลา 8 สัปดาห์ (เซเลเนียม N=220) และสามการศึกษาที่มีกลุ่มควบคุมที่ได้รับยารักษาตัวอื่นตามมาตรฐานโดยที่ผู้ให้ยาและผู้รับยาทาบชนิดยา (active-controlled, open-label study) ที่มีระยะเวลาการศึกษา 8 ถึง 52 สัปดาห์ (เซเลเนียม N=256) สำหรับการศึกษเซเลเนียมคาร์บอเนตเป็นการศึกษาแบบข้ามกลุ่ม มีกลุ่มควบคุมที่ได้รับยารักษาตัวอื่นตามมาตรฐานโดยที่ผู้ให้ยาและผู้รับยาไม่ทราบว่าใครได้ยาอื่นหรือเซเลเนียมคาร์บอเนต (double-blind, active-controlled, cross-over study) ทำในผู้ป่วยฟอสเฟตที่มีระยะเวลาการรักษา 8 สัปดาห์สองช่วง (N=79) การศึกษาแบบ active-controlled study ที่การศึกษาได้ถูกอธิบายในที่นี้ (การศึกษาเซเลเนียมคาร์บอเนตหนึ่งการศึกษาและเซเลเนียมไฮโดรคลอไรด์สามการศึกษา)

14.1 การศึกษาข้ามกลุ่มของยาเม็ดเซเลเนียมคาร์บอเนต (Renvela®) 800 มิลลิกรัมและยาเม็ดเซเลเนียมไฮโดรคลอไรด์ (Renagel®) 800 มิลลิกรัม

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ขั้นที่ 5 ที่ฟอสเฟตได้เข้าร่วมการศึกษา โดยกำหนดให้ทุกคนได้รับเซเลเนียมไฮโดรคลอไรด์ก่อนเป็นเวลาห้าสัปดาห์ และต่อมา มีการแบ่งกลุ่มโดยสุ่มให้ผู้ป่วย 79 คนได้รับยาเม็ดเซเลเนียมคาร์บอเนต 800 มิลลิกรัม และยาเม็ดเซเลเนียมไฮโดรคลอไรด์ 800 มิลลิกรัมแบบข้ามกลุ่ม โดยให้ต่อไปอย่างละแปดสัปดาห์ในแต่ละช่วงโดยไม่เว้นช่วงระยะพักยา (washout period) ขนาดยาที่ใช้ในการศึกษาระหว่างช่วงระยะ cross-over พิจารณาตามขนาดยาเซเลเนียมไฮโดรคลอไรด์ระหว่างช่วงการศึกษาเป็นแบบกรัมต่อกรัม ผลการศึกษาพบว่าระดับฟอสเฟตในระยะสุดท้ายของช่วงระยะเวลา cross-over ทั้งสองช่วงนั้นเหมือนกัน ขนาดยาที่แท้จริงเฉลี่ยต่อวันคือ 6 กรัม/วันสำหรับการรักษาทั้งสองกลุ่ม ผู้ป่วยที่ผ่านระยะ cross-over เสร็จสมบูรณ์จำนวนสามสิบเก้าคนได้ดำเนินการต่อเข้าสู่ช่วงระยะพักยาสองสัปดาห์ โดยในช่วงนี้ผู้ป่วยได้รับคำแนะนำให้ไม่รับประทานสารจับฟอสเฟตเพื่อช่วยยืนยันฤทธิ์ของเซเลเนียมในการศึกษานี้

14.2 การศึกษาแบบข้ามกลุ่มในผู้ป่วยที่ฟอสเฟต ระหว่างเซเลเนียมไฮโดรคลอไรด์กับกลุ่มการรักษาควบคุม

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง แปรสลับสี่คนที่ฟอสเฟตซึ่งมีฟอสเฟตในเลือดสูง (ฟอสฟอรัสในซีรัม > 6.0 มิลลิกรัม/เดซิลิตร) และได้ผ่านระยะการพักยาจับฟอสเฟตเป็นเวลาสองสัปดาห์ ถูกสุ่มมาในการศึกษาแบบ cross-over โดยให้ได้รับเซเลเนียม

ไฮโดรคลอไรด์ และกลุ่มการรักษาควบคุมในลำดับสุ่ม เป็นเวลาแปดสัปดาห์ในแต่ละครั้ง ช่วงระยะเวลาการรักษาถูกแยกจากกันโดยมีช่วงพักยาจับฟอสเฟตเป็นระยะเวลาสองสัปดาห์ ผู้ป่วยเริ่มการรักษาด้วยยาสามครั้งต่อวันพร้อมอาหาร ในแต่ละช่วงเวลาการรักษาแปดสัปดาห์ ณ จุดเวลาที่ห่างกัน ขนาดยาของทั้งเซเวลามาเออร์ ไฮโดรคลอไรด์และกลุ่มรักษาควบคุม ต่างก็สามารถถูกปรับเพื่อควบคุมระดับฟอสฟอรัสในซีรัม ผลการศึกษาพบว่าการรักษาทั้งสองให้การลดระดับฟอสฟอรัสในซีรัมเฉลี่ยอย่างมีนัยสำคัญโดยประมาณที่ 2 มิลลิกรัม/เดซิลิตร (ตารางที่ 3)

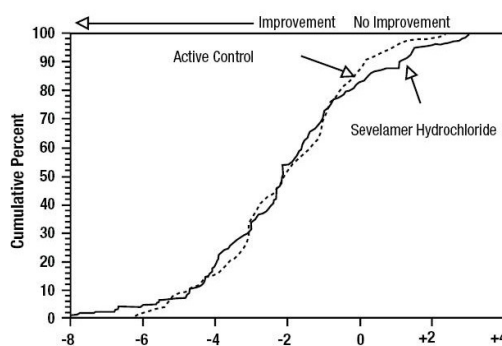
ตารางที่ 3 ฟอสฟอรัสเฉลี่ยในซีรัม (มิลลิกรัม/เดซิลิตร) ที่เส้นฐานและจุดสิ้นสุด

	เซเวลามาเออร์ ไฮโดรคลอไรด์ (N=81)	กลุ่มควบคุม (N=83)
เส้นฐานที่จุดสิ้นสุดการล้างยา	8.4	8.0
การเปลี่ยนแปลงจากเส้นฐานที่จุดสิ้นสุด (95% ช่วงความเชื่อมั่น)	-2.0* (-2.5, -1.5)	-2.1* (-2.6, -1.7)

*p<0.0001 การเปรียบเทียบภายในกลุ่มที่ได้รับยา

รูปที่ 2. เปอร์เซนต์สะสมของผู้ป่วย (แกน Y) ที่ยังคงการเปลี่ยนแปลงฟอสฟอรัสจากเส้นฐาน (มิลลิกรัม/เดซิลิตร) ที่อย่างน้อยได้มากเท่ากับค่าของแกน X

การเลื่อนไปทางซ้ายของเส้นกราฟบ่งชี้ถึงการตอบสนองที่ดีขึ้น



การเปลี่ยนแปลงฟอสฟอรัสจากเส้นฐาน (มิลลิกรัม/เดซิลิตร)

ขนาดยาเซเวลามาเออร์ ไฮโดรคลอไรด์เฉลี่ยต่อวันที่จุดสิ้นสุดของการรักษาคือ 4.9 กรัม (ช่วง 0.0 ถึง 12.6 กรัม)

14.3 การศึกษาระหว่างเซเวลามาเออร์ ไฮโดรคลอไรด์กับกลุ่มการรักษาควบคุมในผู้ป่วยที่ฟอกเลือด

ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังสองร้อยคนที่ฟอกเลือดซึ่งมีฟอสเฟตในเลือดสูง (ฟอสฟอรัสในซีรัม > 5.5 มิลลิกรัม/เดซิลิตร) ได้รับการพักยาจับฟอสเฟตก่อน เป็นเวลาสองสัปดาห์ ต่อมาจึงถูกสุ่มให้ได้รับยาเม็ดเซเวลามาเออร์ ไฮโดรคลอไรด์ 800 มิลลิกรัม (N=99) หรือการรักษาควบคุม (N=101) จากการวิเคราะห์แบบ last-observation-carried-forward ที่สัปดาห์ที่ 52 พบว่า ทั้งกลุ่มเซเวลามาเออร์และกลุ่มการรักษาควบคุมทั้งสองต่างลดระดับซีรัมฟอสฟอรัสเฉลี่ยได้อย่างมีนัยสำคัญ (ตารางที่ 4)

ตารางที่ 4 ฟอสฟอรัสเฉลี่ยในซีรัม (มิลลิกรัม/เดซิลิตร) และผลคูณของแคลเซียมและฟอสฟอรัสในเลือดที่เส้นฐานและการเปลี่ยนแปลงจากเส้นฐานถึงจุดสิ้นสุดของการรักษา

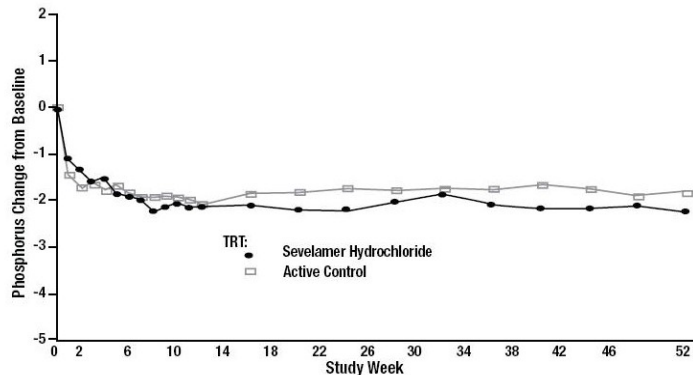
	เซเวลามาเออร์ ไฮโดรคลอไรด์	กลุ่มการรักษาควบคุม
--	----------------------------	---------------------

	(N=94)	(N=98)
ฟอสฟอรัส ที่เส้นฐาน	7.5	7.3
การเปลี่ยนแปลงจากเส้นฐานที่จุดสิ้นสุด	-2.1	-1.8
ผลคูณของแคลเซียมและฟอสฟอรัสในเลือด (Ca x Phosphorus ion product)		
ที่เส้นฐาน	70.5	68.4
การเปลี่ยนแปลงจากเส้นฐานที่จุดสิ้นสุด	-19.4	-14.2

61% ของผู้ป่วยที่ได้รับเซเวลามาเมอร์ ไฮโดรคลอไรด์ และ 73% ของผู้ป่วยในกลุ่มการรักษาควบคุมอยู่เข้าร่วมการวิจัยครบตลอดการรักษา 52 สัปดาห์

กราฟของการเปลี่ยนแปลงฟอสฟอรัสจากเส้นฐานสำหรับผู้ป่วยที่อยู่ครบตลอดการรักษา แสดงถึงระยะเวลาของการตอบสนองสำหรับผู้ป่วยซึ่งสามารถคงอยู่ในการรักษา (รูปที่ 3)

รูปที่ 3 การเปลี่ยนแปลงฟอสฟอรัสเฉลี่ยจากเส้นฐานสำหรับผู้ป่วยที่อยู่ครบตลอดการรักษา 52 สัปดาห์



ขนาดยาเซเวลามาเมอร์ ไฮโดรคลอไรด์เฉลี่ยต่อวันที่จุดสิ้นสุดของการรักษาคือ 6.5 กรัม (ช่วง 0.8 ถึง 13 กรัม)

14.4 การศึกษาระหว่างเซเวลามาเมอร์ ไฮโดรคลอไรด์กับกลุ่มการรักษาควบคุมในผู้ป่วยที่ล้างไตทางหน้าท้อง ผู้ป่วยหนึ่งร้อยสี่สิบสามคนที่ฟอกไตทางช่องท้องซึ่งมีฟอสเฟตในเลือดสูง (ซีรัมฟอสฟอรัส > 5.5 มิลลิกรัม/เดซิลิตร) และตามด้วยช่วงระยะเวลาการพักยาจับฟอสเฟตสองสัปดาห์ ถูกสุ่มให้ได้รับ Renagel® (N=97) หรือการรักษาควบคุม (N=46) แบบเปิดฉลาก เป็นเวลา 12 สัปดาห์ ขนาดยาเซเวลามาเมอร์ ไฮโดรคลอไรด์เฉลี่ยต่อวันที่จุดสิ้นสุดของการรักษาคือ 5.9 กรัม (ช่วง 0.8 ถึง 14.3 กรัม) ผู้ป่วยสิบสามราย (14%) ในกลุ่มที่ได้รับเซเวลามาเมอร์และผู้ป่วย 9 คน (20%) ในกลุ่มการรักษาควบคุมต้องหยุดยา โดยส่วนใหญ่เกิดจากอาการไม่พึงประสงค์ในทางเดินอาหาร มีการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของซีรัมฟอสฟอรัส ($p < 0.001$) ของเซเวลามาเมอร์ ไฮโดรคลอไรด์ (-1.6 มิลลิกรัม/เดซิลิตร จากเส้นฐานของ 7.5 มิลลิกรัม/เดซิลิตร) ซึ่งเหมือนกันกับในกลุ่มการรักษาควบคุม

14.5 การศึกษาแบบเปิดฉลากโดยมีการปรับขนาดยาเซเวลามาเมอร์ คาร์บอเนต ที่ให้สามเวลาต่อวัน แก่ผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีระดับฟอสเฟตในซีรัมสูง ที่ไม่ได้รับการฟอกเลือด

ได้มีการดำเนินการศึกษาแบบเปิดฉลาก (open-label, single arm) โดยมีการให้ยาเม็ดเซเวลามาเมอร์ คาร์บอเนต ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีภาวะระดับฟอสเฟตในซีรัมสูง ที่ไม่ได้รับการฟอกเลือด การศึกษาได้รวมช่วงระยะพักยาสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับสารจับฟอสเฟตมาก่อนด้วย โดยมีช่วงได้รับยาเป็นระยะเวลา 8 สัปดาห์ แล้วตามด้วยช่วงระยะพักยาหลังจากได้รับยาในผู้ป่วยทุกราย ผู้ป่วยทุกรายได้รับวิตามิน D (native vitamin D) เสริมในขนาด 400 IU ต่อวัน โดยรับประทานแยกกับเซเวลามาเมอร์ คาร์บอเนต ผู้ป่วยได้รับยา เซเวลามาเมอร์ คาร์บอเนต สามเวลาต่อวัน เมื่อสิ้นสุดการศึกษาพบว่าค่าเฉลี่ยของระดับฟอสฟอรัสในซีรัมลดลงจาก 2.0 มิลลิโมล/ลิตร (6.2 มิลลิกรัม/เดซิลิตร) ที่ตอนเริ่มการศึกษาเป็น 1.6 มิลลิโมล/ลิตร (4.8 มิลลิกรัม/เดซิลิตร) เมื่อจบการรักษา ระดับฟอสฟอรัสในซีรัมลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [ค่าเฉลี่ย 0.5 มิลลิโมล/ลิตร (1.4 มิลลิกรัม/เดซิลิตร), $p < 0.001$] ในระหว่างช่วงระยะพักยาในตอนท้ายการศึกษา พบว่าค่าเฉลี่ยของระดับฟอสฟอรัสในซีรัมเพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ [ค่าเฉลี่ย 0.6 มิลลิโมล/ลิตร (1.7 มิลลิกรัม/เดซิลิตร), $p < 0.001$] ซึ่งเป็นการยืนยันประสิทธิภาพของเซเวลามาเมอร์ คาร์บอเนต ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังที่มีภาวะระดับฟอสเฟตในซีรัมสูง ที่ไม่ได้รับการฟอกเลือด

14.6 การศึกษาทางคลินิกของเซเวลามาเมอร์ คาร์บอเนตในผู้ป่วยเด็ก

มีการดำเนินการศึกษาของเซเวลามาเมอร์ คาร์บอเนตในผู้ป่วยเด็ก การศึกษานี้ได้รวมช่วงระยะพักยาสำหรับผู้ป่วยที่ได้รับสารจับฟอสเฟตมาก่อนด้วย โดยมี 2 สัปดาห์ที่ผู้ให้ยาและผู้รับยาไม่ทราบว่าเป็นยาใดได้ยาหลอกหรือยาจริง ซึ่งเป็นช่วงที่ขนาดยาคงที่ (double-blind, placebo-controlled, Fixed Dose Period (FDP)) ตามด้วย 26 สัปดาห์ที่ได้รับเซเวลามาเมอร์ คาร์บอเนตแบบเปิดฉลาก ซึ่งเป็นช่วงที่มีการปรับขนาดยา (open-label, sevelamer carbonate Dose Titration Period (DTP)) ในผู้ป่วยเด็ก (อายุ 6 ถึง 8 ปี ที่มีพื้นที่ผิวร่างกายอยู่ในช่วง 0.8 ตารางเมตร ถึง 2.4 ตารางเมตร) ที่มีภาวะฟอสเฟตในเลือดสูงทุติยภูมิจากโรคไตเรื้อรัง เซเวลามาเมอร์ คาร์บอเนตสามารถลดระดับฟอสฟอรัสในซีรัมได้อย่างมีนัยสำคัญในสัปดาห์ที่ 2 โดยมีค่าเฉลี่ยความแตกต่าง LS (LS Mean difference) ที่ -0.90 (ค่าความคลาดเคลื่อนมาตรฐาน (SE) 0.270) มิลลิกรัม/เดซิลิตร เมื่อเปรียบเทียบกับยาหลอก ($p = 0.001$) เมื่อการศึกษาวรรลุถึงจุดสิ้นสุดประสิทธิภาพปฐมภูมิและทุติยภูมิของการศึกษา พบการตอบสนองการรักษาที่คล้ายกัน chez ผู้ป่วยที่ได้รับเซเวลามาเมอร์ คาร์บอเนตระหว่าง 6 เดือนที่ทำการศึกษาแบบเปิดฉลากและมีการปรับขนาดยา เซเวลามาเมอร์ คาร์บอเนตสามารถลดระดับฟอสฟอรัสในซีรัมได้อย่างมีนัยสำคัญในสัปดาห์ที่ 28/ET: ค่าเฉลี่ยการเปลี่ยนแปลงจากเส้นฐานถึงสัปดาห์ที่ 28/ET เท่ากับ -1.18 (ค่าเบี่ยงเบนมาตรฐาน (SD) 2.122) มิลลิกรัมต่อเดซิลิตร [$p < 0.0001$] เหตุการณ์ไม่พึงประสงค์ส่วนใหญ่ที่มีรายงานว่าเกี่ยวข้องกับหรืออาจเกี่ยวข้องกับเซเวลามาเมอร์ คาร์บอเนต ได้แก่ อาการในระบบทางเดินอาหาร ไม่พบความเสี่ยงใหม่หรือสัญญาณความปลอดภัยใหม่จากการใช้เซเวลามาเมอร์ คาร์บอเนตในระหว่างการศึกษา

15. ความไม่เข้ากันของยา

ไม่มีการศึกษาที่เกี่ยวข้องกัน

16. รูปแบบจัดจำหน่าย/การรักษาและการจัดการ

ยาเม็ด Renvela® 800 มิลลิกรัมมีลักษณะยาเป็นเม็ดรูปยาวรี สีขาวถึงขาวนวล ด้านหนึ่งมีอักษร RV800 ที่ประกอบด้วย 800 มิลลิกรัมของเซเวลามาเมอร์ คาร์บอเนตในรูปแบบปราศจากน้ำ, ไมโครคริสทาลไลน์ เซลลูโลส, สารเคลือบฟิล์ม

(ไฮโปรเมลโลส, ไตอะเซติเลต โมโนกลีเซอไรต์), น้ำ, โซเดียมคลอไรด์และซิงค์ สเตียเรต Renvela® 800 มิลลิกรัม จำนวน 270 เม็ด ถูกบรรจุอยู่ในขวดขนาด 500 ลูกบาศก์เซนติเมตร

1 ขวด มียาเม็ด 30 เม็ดเคลือบ ขนาด 800 มิลลิกรัม

1 ขวด มียาเม็ด 180 เม็ดเคลือบ ขนาด 800 มิลลิกรัม

1 ขวด มียาเม็ด 270 เม็ดเคลือบ ขนาด 800 มิลลิกรัม

การเก็บรักษา ที่อุณหภูมิไม่เกิน 30 องศาเซลเซียส (86 องศาฟาเรนไฮต์): ช่วงขนส่งอนุญาตให้ได้ 15-30 องศาเซลเซียส (59-86 องศาฟาเรนไฮต์)

[ดู USP คุณภูมิห้องที่ควบคุม]

ปกป้องจากความชื้น

อายุยาคือ 36 เดือน

16.1 ลักษณะและส่วนประกอบของภาชนะบรรจุ

ขวดชนิด HDPE มีฝาจุกชนิด polypropylene ซึ่งหุ้มด้วยพอยล์

17. การให้คำปรึกษาผู้ป่วย

17.1 ขนาดยาที่แนะนำ

ผู้ส่งจ่ายยาควรแนะนำให้ผู้ป่วยรับประทาน Renvela พร้อมอาหารควบคู่ไปกับการควบคุมอาหารตามที่แพทย์แนะนำ ควรให้คำแนะนำแก่ผู้ป่วยเกี่ยวกับยาที่ใช้ร่วมกันที่ควรรับประทานในเวลาห่างจาก Renvela

17.2 อาการไม่พึงประสงค์

Renvela อาจจะทำให้เกิดอาการท้องผูกซึ่งถ้าไม่ได้รับการรักษา อาจจะไปสู่ภาวะแทรกซ้อนที่รุนแรง ผู้ป่วยควรจะได้รับคำแนะนำให้รายงานอาการท้องผูกที่เกิดขึ้นใหม่หรือที่มีอยู่เดิมแต่แยกลงให้แพทย์ทราบโดยทันที

18. ผู้ถือใบอนุญาตจำหน่าย

บริษัท ซาโนไฟ-อเวนติส (ประเทศไทย) จำกัด

กรุงเทพฯ ประเทศไทย

19. เลขที่ใบอนุญาต

1C 103/54 (N)

20. วันที่ได้รับอนุญาตครั้งแรก

28 ธันวาคม 2554 (วันที่ อย. อนุมัติ)

9 เมษายน 2558 (วันที่อนุมัติการปลด SMP)

21. วันที่ปรับปรุงเอกสาร

เซเวเลาเมอร์ คาร์บอนเน็ต CCDS เวอร์ชัน 8 + Editorial change (เมษายน 2567)

Renvela เป็นชื่อทางการค้าที่ได้รับการจดทะเบียนของ Genzyme Corporation