



R_x

SEVLA-400

Các dấu hiệu lưu ý và khuyến cáo:

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.

Để xa tầm tay trẻ em.

Thông báo ngay cho bác sỹ hoặc dược sỹ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc

1. Thành phần công thức thuốc:

Mỗi viên nén bao phim chứa:

Thành phần hoạt chất: Sevelamer hydrochlorid.....400mg

Thành phần tá dược: Maize starch, povidon PVP K-30, colloidal silicon dioxid, acid stearic, hydroxyl propyl methyl cellulose 5 CPS (Methocel), polyethylen glycol 6000, talc.

2. Dạng bào chế:

Dạng bào chế: viên nén bao phim.

Mô tả đặc điểm thuốc: viên nén bao phim hình bầu dục màu trắng đến trắng ngà, hai mặt lõm và nhẵn.

3. Chỉ định:

Sevelamer hydrochlorid được chỉ định trong kiểm soát phospho huyết ở bệnh nhân mắc bệnh thận mạn tính (CKD) đang thẩm phân máu. Tính an toàn và hiệu quả của sevelamer hydrochlorid ở những bệnh nhân CKD không thẩm phân máu chưa được nghiên cứu.

4. Liều dùng, cách dùng:

Bệnh nhân không dùng chất gắn phosphat:

Liều khởi đầu khuyến cáo sevelamer hydrochlorid là 800 đến 1600 mg. Có thể dùng 1 hoặc 2 viên sevelamer hydrochlorid 800 mg hoặc 2 đến 4 viên sevelamer hydrochlorid 400 mg trong bữa ăn dựa trên nồng độ phospho huyết. Bảng 1 cung cấp liều khởi đầu khuyến cáo của sevelamer hydrochlorid cho bệnh nhân không dùng chất gắn phosphat.

Bảng 1 : Liều khởi đầu ở bệnh nhân không dùng chất gắn phosphat

Nồng độ phospho huyết	Sevelamer hydrochlorid 800 mg	Sevelamer hydrochlorid 400 mg
> 5,5 và < 7,5 mg/dl	1 viên, 3 lần/ngày Dùng hằng ngày cùng với bữa ăn	2 viên, 3 lần/ngày Dùng hằng ngày cùng với bữa ăn
≥ 7,5 và < 9 mg/dl	2 viên, 3 lần/ngày Dùng hằng ngày cùng với bữa ăn	3 viên, 3 lần/ngày Dùng hằng ngày cùng với bữa ăn



≥ 9 mg/dl	2 viên, 3 lần/ngày Dùng hằng ngày cùng với bữa ăn	4 viên, 3 lần/ngày Dùng hằng ngày cùng với bữa ăn
----------------	--	--

Bệnh nhân chuyển từ dùng calci acetat:

Trong một nghiên cứu trên 84 bệnh nhân CKD đang thẩm phân máu, người ta thấy có sự giảm tương tự về phospho huyết với liều tương đương (khoảng mg cho mg) viên nén sevelamer hydrochlorid và calci acetat. Bảng 2 đưa ra liều khởi đầu khuyến cáo của sevelamer dựa trên liều calci acetat hiện tại.

Bảng 2: Liều khởi đầu cho bệnh nhân chuyển từ calci acetat sang sevelamer hydrochlorid

Calci acetat 667 mg (Viên/bữa ăn)	Sevelamer hydrochlorid 800 mg (Viên/bữa ăn)	Sevelamer hydrochlorid 400 mg (Viên/bữa ăn)
1 Viên	1 Viên	2 Viên
2 Viên	2 Viên	3 Viên
3 Viên	3 Viên	5 Viên

Liều điều chỉnh cho tất cả các trường hợp dùng sevelamer hydrochlorid: Liều dùng phải được điều chỉnh dựa trên nồng độ phospho huyết với mục tiêu làm giảm nồng độ phospho xuống 5,5 mg/dL hoặc thấp hơn. Liều dùng có thể tăng hay giảm một viên trên mỗi bữa ăn trong khoảng 2 tuần khi cần thiết. Bảng 3 đưa ra hướng dẫn điều chỉnh liều. Liều viên sevelamer hydrochlorid trung bình tối đa hàng ngày được nghiên cứu là 13g.

Bảng 3: Hướng dẫn điều chỉnh liều

Phospho huyết	Liều sevelamer hydrochlorid
$> 5,5$ mg/dl	Tăng 2 viên 400 mg hoặc 1 viên 800 mg trên mỗi bữa ăn trong 2 tuần
3,5 – 5,5 mg/dl	Duy trì liều hiện tại
$< 3,5$ mg/dl	Giảm 2 viên 400 mg hoặc 1 viên 800 mg trên mỗi bữa ăn

5. Chống chỉ định:

Chống chỉ định ở bệnh nhân tắc ruột.

Chống chỉ định ở bệnh nhân quá mẫn với sevelamer hydrochlorid hoặc với bất kỳ thành phần tá dược nào của thuốc.

6. Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc:

Tác dụng không mong muốn trên đường tiêu hóa:

Những bệnh nhân khó nuốt, rối loạn chức năng nuốt, hoặc rối loạn nhu động đường tiêu hóa nghiêm trọng (bao gồm táo bón nặng hoặc đã trải qua phẫu thuật đường tiêu hóa lớn) không được đưa vào nghiên cứu lâm sàng về sevelamer hydrochlorid.

Đã có báo cáo về khó nuốt và tình trạng viên thuốc bị giữ lại trong thực quản khi sử dụng viên sevelamer, trong một số trường hợp cần phải nhập viện và can thiệp y tế. Ở bệnh nhân có tiền sử rối loạn chức năng nuốt, nên cân nhắc sử dụng dạng hỗn dịch sevelamer thay vì dạng viên nén



Các trường hợp tắc ruột, chảy máu loét đường tiêu hóa, viêm đại tràng, loét, hoại tử và thủng đường tiêu hóa đã được báo cáo khi sử dụng sevelamer. Một số rối loạn viêm có thể tự hồi phục sau khi ngừng thuốc. Cần đánh giá lại việc điều trị bằng sevelamer hydrochlorid ở những bệnh nhân xuất hiện các triệu chứng đường tiêu hóa nghiêm trọng.

Theo dõi huyết thanh

Cần theo dõi nồng độ bicarbonat và clorua.

Theo dõi tình trạng vitamin D, E, K (yếu tố đông máu) và nồng độ acid folic

Trong các nghiên cứu tiền lâm sàng trên chuột và chó, sevelamer hydrochlorid làm giảm nồng độ vitamin D, E, K (các yếu tố đông máu) và acid folic ở liều gấp 6–10 lần liều khuyến cáo ở người. Trong các thử nghiệm lâm sàng ngắn hạn, không ghi nhận bằng chứng giảm nồng độ vitamin trong huyết thanh. Tuy nhiên, trong một thử nghiệm kéo dài 1 năm, nồng độ 25-hydroxyvitamin D (mức bình thường 10–55 ng/mL) giảm từ 39 ± 22 ng/mL xuống 34 ± 22 ng/mL ($p < 0,01$) khi điều trị bằng sevelamer hydrochlorid. Khoảng 75% bệnh nhân trong các thử nghiệm lâm sàng đã sử dụng thực phẩm bổ sung vitamin, đây cũng là tình trạng điển hình của bệnh nhân đang thẩm phân máu. Vì vậy, nên theo dõi tình trạng vitamin ở bệnh nhân và bổ sung khi cần thiết.

Trẻ em

Tính an toàn và hiệu quả của sevelamer hydrochlorid chưa được xác định ở trẻ em.

Người cao tuổi

Các nghiên cứu lâm sàng với sevelamer hydrochlorid không bao gồm đủ số lượng các bệnh nhân ≥ 65 tuổi để xác định sự khác biệt về đáp ứng so với nhóm bệnh nhân trẻ hơn. Các báo cáo kinh nghiệm lâm sàng khác cũng không cho thấy sự khác biệt rõ ràng về đáp ứng giữa hai nhóm tuổi. Tuy nhiên, việc lựa chọn liều cho bệnh nhân cao tuổi cần thận trọng, nên bắt đầu ở mức thấp nhất trong phạm vi liều khuyến cáo.

7. Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai và cho con bú:

Sử dụng thuốc cho phụ nữ có thai:

Tóm tắt rủi ro:

Sevelamer hydrochlorid không được hấp thu toàn thân sau khi uống, do đó việc sử dụng thuốc ở phụ nữ mang thai không dẫn đến sự phơi nhiễm trực tiếp của thai nhi với thuốc.

Những cân nhắc lâm sàng:

Sevelamer hydrochlorid có thể làm giảm nồng độ vitamin tan trong dầu và acid folic trong huyết thanh ở phụ nữ mang thai. Vì vậy, cần cân nhắc bổ sung vitamin và acid folic trong quá trình điều trị.

Trong các nghiên cứu trên động vật:

Ở chuột mang thai được cho dùng sevelamer hydrochlorid liều 0,5; 1,5 hoặc 4,5 g/kg/ngày trong giai đoạn hình thành cơ quan, quan sát thấy tình trạng cốt hóa xương của phôi thai giảm hoặc không đều, có thể liên quan đến giảm hấp thu vitamin D. Các tác động này xảy ra ở liều gấp 7–21 lần liều tối đa ở người (13 g/ngày, dựa trên trọng lượng cơ thể 60 kg).

Ở thỏ mang thai được cho dùng sevelamer hydrochlorid liều 100, 500 hoặc 1000 mg/kg/ngày qua ống thông dạ dày trong giai đoạn hình thành cơ quan, ghi nhận tình trạng tăng tái hấp thu sớm ở nhóm liều cao (tương đương khoảng 5 lần liều tối đa ở người dựa trên trọng lượng cơ thể 60 kg).

Sử dụng thuốc cho phụ nữ cho con bú:



Tóm tắt rủi ro

Sevelamer hydrochlorid không được hấp thụ toàn thân bởi người mẹ sau khi uống và việc cho con bú không được dự kiến sẽ dẫn đến việc trẻ tiếp xúc với sevelamer hydrochlorid.

Những cân nhắc lâm sàng

Sevelamer hydrochlorid có thể làm giảm nồng độ vitamin tan trong dầu và acid folic trong huyết thanh ở phụ nữ đang cho con bú. Vì vậy, cần cân nhắc bổ sung vitamin và acid folic trong quá trình điều trị.

8. Ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc:

Chưa có bằng chứng về ảnh hưởng của thuốc lên khả năng lái xe, vận hành máy móc.

9. Tương tác, tương kỵ của thuốc:

Tương tác:

Hiện chưa có dữ liệu ghi nhận về tương tác giữa sevelamer hydrochlorid với hầu hết các thuốc uống dùng đồng thời. Tuy nhiên, khi dùng cùng các thuốc như cyclosporin, tacrolimus hoặc levothyroxin, việc giảm sinh khả dụng có thể ảnh hưởng đáng kể đến hiệu quả hoặc tính an toàn; do đó nên cân nhắc tránh sử dụng đồng thời với sevelamer hydrochlorid. Thời gian dùng cách nhau nên được điều chỉnh tùy theo đặc điểm hấp thu của thuốc phối hợp (ví dụ: thời gian đạt nồng độ đỉnh trong huyết tương, dạng thuốc giải phóng tức thời hoặc giải phóng kéo dài). Nếu có thể, cần theo dõi đáp ứng lâm sàng hoặc nồng độ huyết tương của các thuốc phối hợp có khoảng điều trị hẹp.

Bảng 4: Tương tác thuốc

Các thuốc dùng đường uống mà sevelamer không làm thay đổi được động học khi dùng đồng thời	
• Digoxin • Enalapril • Sắt • Metoprolol • Warfarin	
Các thuốc uống dùng đường uống đã được chứng minh là có tương tác với sevelamer và phải được dùng riêng với sevelamer hydrochlorid	
	<i>Khuyến cáo về liều dùng</i>
• Ciprofloxacin	Dùng ít nhất trước 2 giờ hoặc sau 6 giờ khi dùng sevelamer
• Mycophenolate mofetil	Dùng ít nhất trước 2 giờ khi dùng sevelamer

Tương kỵ:

Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

10. Tác dụng không mong muốn của thuốc:

Kinh nghiệm thử nghiệm lâm sàng

Do các thử nghiệm lâm sàng được tiến hành trong những điều kiện khác nhau, tỷ lệ các tác dụng không mong muốn quan sát được trong các thử nghiệm lâm sàng của một thuốc không thể so sánh trực tiếp với tỷ lệ của một thuốc khác và có thể không phản ánh tỷ lệ gặp phải trong thực tế lâm



sàng.

Trong một nghiên cứu thiết kế song song về sevelamer hydrochlorid với thời gian điều trị là 52 tuần, các tác dụng không mong muốn được báo cáo đối với sevelamer hydrochlorid (n = 99) tương tự như các phản ứng được báo cáo đối với nhóm đối chứng dương (n = 101). Các tác dụng không mong muốn chung trong số những người được điều trị bằng sevelamer hydrochlorid xảy ra ở >5% bệnh nhân bao gồm: nôn (22%), buồn nôn (20%), tiêu chảy (19%), khó tiêu (16%), đau bụng (9%), đầy hơi (8%) và táo bón (8%). Tổng cộng có 27 bệnh nhân được điều trị bằng sevelamer và 10 bệnh nhân được điều trị bằng thuốc so sánh đã rút khỏi nghiên cứu do các tác dụng không mong muốn.

Dựa trên các nghiên cứu kéo dài từ 8 đến 52 tuần, lý do phổ biến nhất khiến bệnh nhân ngừng dùng sevelamer hydrochlorid là các tác dụng không mong muốn ở đường tiêu hóa (3% đến 16%).

Trong số 143 bệnh nhân thăm phân phúc mạc được nghiên cứu trong 12 tuần, hầu hết các tác dụng không mong muốn đều tương tự như các tác dụng không mong muốn được quan sát thấy ở bệnh nhân thăm phân máu. Tác dụng không mong muốn nghiêm trọng xuất hiện thường xuyên nhất khi điều trị là viêm phúc mạc (8 phản ứng ở 8 bệnh nhân [8%] trong nhóm sevelamer và 2 phản ứng ở 2 bệnh nhân [4%] trong nhóm đối chứng dương). 13 bệnh nhân (14%) trong nhóm sevelamer và 9 bệnh nhân (20%) trong nhóm đối chứng dương đã ngừng điều trị, chủ yếu là do các tác dụng không mong muốn ở đường tiêu hóa. Bệnh nhân thăm phân phúc mạc cần được theo dõi chặt chẽ để đảm bảo sử dụng đúng kỹ thuật vô trùng thích hợp với việc nhận biết và xử trí kịp thời mọi dấu hiệu và triệu chứng liên quan đến viêm phúc mạc.

Kinh nghiệm sau khi thuốc ra thị trường

Các tác dụng không mong muốn sau đây đã được báo cáo trong quá trình sử dụng sevelamer hydrochlorid sau khi thuốc đưa ra thị trường: quá mẫn, ngứa, phát ban, đau bụng, chảy máu loét đường tiêu hóa, viêm đại tràng, loét, hoại tử, tắc phần và các trường hợp hiếm gặp của giảm nhu động ruột, tắc ruột và thủng ruột. Cần theo dõi và xử lý cho những bệnh nhân bị táo bón hoặc tình trạng táo bón nặng hơn để tránh các biến chứng nghiêm trọng.

Vì những tác dụng này được báo cáo tự nguyện từ một quần thể có quy mô không xác định nên không phải lúc nào cũng có thể ước tính tần suất của chúng hoặc thiết lập mối quan hệ nhân quả với việc tiếp xúc với thuốc.

Báo cáo tác dụng không mong muốn của thuốc

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ khi gặp các tác dụng không mong muốn như trên khi sử dụng thuốc hoặc báo cáo các phản ứng có hại của thuốc về Trung tâm Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc (ADR) Quốc Gia. Địa chỉ: 13 - 15 Lê Thánh Tông - Hoàn Kiếm - Hà Nội. Điện thoại: 024.3.9335.618; Fax: 024.3.9335642; Email: di.pvcenter@gmail.com.

11. Quá liều và cách xử trí:

Sevelamer hydrochlorid đã được dùng ở các người tình nguyện khỏe mạnh với những liều đến 14 g tương đương liều 800 mg/ngày trong 14 ngày không có tác dụng không mong muốn. Sevelamer hydrochlorid được dùng với liều trung bình lên tới 13 g/ngày cho bệnh nhân chạy thận nhân tạo. Không có báo cáo quá liều của sevelamer hydrochlorid ở những bệnh nhân này. Vì sevelamer hydrochlorid không hấp thu, nguy cơ nhiễm độc toàn thân thấp.

12. Đặc tính dược lực học:

Nhóm dược lý: Điều trị tăng phosphat huyết.

Mã ATC: V03AE02

Cơ chế hoạt động

Sevelamer hydrochlorid là một loại polymer liên kết chéo không hấp thụ. Nó chứa nhiều amin được



phân tách bằng một cacbon từ xương sống polymer. Các amin này tồn tại dưới dạng proton trong ruột và tương tác với các phân tử phosphat thông qua liên kết ion và hydro. Bằng cách liên kết phosphat trong đường tiêu hóa và làm giảm sự hấp thụ, sevelamer hydrochlorid làm giảm nồng độ phosphat trong huyết thanh.

Ngoài tác dụng lên nồng độ phospho huyết thanh, sevelamer hydrochlorid đã được chứng minh là có khả năng liên kết với acid mật trên *in vitro* và *in vivo* ở các mô hình động vật thí nghiệm. Liên kết acid mật bằng nhựa trao đổi ion là một phương pháp đã được xác lập rõ ràng để giảm cholesterol trong máu. Vì sevelamer liên kết với acid mật nên nó có thể cản trở quá trình hấp thụ chất béo thông thường và do đó có thể làm giảm sự hấp thụ các vitamin tan trong chất béo dầu A, D và K. Trong các thử nghiệm lâm sàng về sevelamer hydrochlorid, cả cholesterol toàn phần và LDL trung bình đều giảm từ 15% đến 31%. Tác dụng này được quan sát thấy sau 2 tuần. Triglycerid, cholesterol HDL và albumin không thay đổi.

13. Đặc tính dược động học:

Một nghiên cứu ^{14}C -sevelamer hydrochlorid ở 16 tình nguyện viên nam và nữ khỏe mạnh cho thấy sevelamer hydrochlorid không được hấp thụ toàn thân. Không có nghiên cứu về hấp thụ nào được tiến hành ở bệnh nhân mắc bệnh thận.

In vivo

Sevelamer carbonat đã được nghiên cứu trong các nghiên cứu tương tác thuốc-thuốc ở người (9,6 g một lần mỗi ngày với bữa ăn) với warfarin và digoxin. Sevelamer hydrochlorid, có chứa cùng một thành phần hoạt tính như sevelamer carbonat, đã được nghiên cứu trong các nghiên cứu tương tác thuốc-thuốc ở người (2,4 đến 2,8 g liều duy nhất hoặc ba lần mỗi ngày với bữa ăn hoặc hai lần mỗi ngày không có bữa ăn) với ciprofloxacin, digoxin, enalapril, sắt, metoprolol, mycophenolat mofetil và warfarin.

Dùng đồng thời liều duy nhất 2,8 g sevelamer hydrochlorid khi đói làm giảm sinh khả dụng của ciprofloxacin khoảng 50% ở những người khỏe mạnh.

Việc sử dụng đồng thời sevelamer và mycophenolat mofetil ở bệnh nhân người lớn và trẻ em làm giảm nồng độ $C_{\max}$ trung bình của MPA và AUC 0-12 giờ lần lượt là 36% và 26%.

Sevelamer carbonat hoặc sevelamer hydrochlorid không làm thay đổi dược động học của một liều duy nhất enalapril, digoxin, sắt, metoprolol và warfarin khi dùng đồng thời.

Trong quá trình nghiên cứu sau khi đưa thuốc ra thị trường, các trường hợp tăng nồng độ hormon tuyến giáp (TSH) đã được báo cáo ở những bệnh nhân dùng đồng thời sevelamer hydrochlorid và levothyroxin. Giảm nồng độ cyclosporin và tacrolimus dẫn đến tăng liều cũng đã được báo cáo ở những bệnh nhân ghép tạng khi dùng đồng thời với sevelamer hydrochlorid mà không có bất kỳ kết quả lâm sàng nào (ví dụ thải ghép). Không thể loại trừ khả năng tương tác với những thuốc này.

14. Quy cách đóng gói:

SEVLA-400: Hộp 1 vỉ x 10 viên

Hộp 6 vỉ x 10 viên

15. **Điều kiện bảo quản:** Bảo quản nơi khô, tối, dưới 30°C.

16. **Hạn dùng:** 24 tháng kể từ ngày sản xuất.

17. **Tiêu chuẩn chất lượng của thuốc:** TCCS.

18. **Tên, địa chỉ cơ sở sản xuất thuốc:**

EMCURE PHARMACEUTICALS LTD.

Lane No: 3, Phase II, SIDCO Industrial Complex, Bari – Brahmana, Jammu (J&K)-181133, Ấn Độ.