

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Sevelamer Sandoz 2,4 g pulver till oral suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En dospåse innehåller 2,4 g sevelamerkarbonat.

Hjälpämne med känd effekt

En dospåse innehåller 17 mikrogram bensylalkohol.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till oral suspension

Naturvitt till gult pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Sevelamer Sandoz är indicerat för kontroll av hyperfosfatemi hos vuxna dialyspatienter som får hemodialys eller peritonealdialys.

Sevelamer Sandoz är även indicerat för behandling av hyperfosfatemi hos vuxna patienter med kronisk njursjukdom (CKD) med serumfosfor $\geq 1,78$ mmol/l och som inte får dialys.

Sevelamer Sandoz är indicerat för behandling av hyperfosfatemi hos barn (> 6 år och en kroppsytta [BSA = body surface area] $> 0,75$ m²) med kronisk njursjukdom.

Sevelamer Sandoz skall användas som en bland flera behandlingsmetoder, vilka kan innefatta kalciumtillskott, 1,25-dihydroxivitamin D₃ eller en av dess analoger för att kontrollera utvecklingen av renal skelettsjukdom.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Startdos

Rekommenderad startdos av sevelamerkarbonat är 2,4 g eller 4,8 g per dag baserat på kliniska behov och serumfosfornivån. Sevelamer Sandoz-pulver för oral suspension måste tas tre gånger per dag i samband med måltid.

Serumfosfornivå hos patienter	Total daglig dos av sevelamerkarbonat som ska tas vid 3 måltider per dag
1,78–2,42 mmol/l (5,5–7,5 mg/dl)	2,4 g*
$> 2,42$ mmol/l ($> 7,5$ mg/dl)	4,8 g*

*Plus påföljande titrering, se avsnitt ”Titrering och underhåll”

Barn och ungdomar (> 6 år och en kroppsytta [BSA = body surface area] > 0,75 m²)

Rekommenderad startdos av sevelamerkarbonat för barn är 2,4–4,8 g per dag baserat på patientens kroppsytta (BSA). Sevelamer Sandoz-dosen måste fördelas och tas tre gånger per dag i samband med måltid.

BSA (m ²)	Total daglig dos av sevelamerkarbonat som ska fördelas på 3 doser och tas i samband med måltid/mellanmål
> 0,75 till < 1,2	2,4 g**
≥ 1,2	4,8 g**

**Plus påföljande titrering enligt anvisning

För patienter som tidigare stått på fosfatbindare (sevelamerhydroklorid eller kalciumbaserad) ska Sevelamer Sandoz ges på gram-för-gram-basis med monitorering av serumfosfornivåerna för att garantera optimala dagliga doser.

Titrering och underhåll

Serumfosfornivåer måste kontrolleras och dosen av sevelamerkarbonat titreras i steg om 0,8 g tre gånger dagligen (2,4 g/dag) med 2–4 veckors mellanrum tills en acceptabel serumfosfornivå uppnåts. Därefter bör fosfornivåerna kontrolleras regelbundet.

I klinisk praxis kommer behandlingen att vara baserad på behovet av att kontinuerligt kontrollera serumfosfornivåerna och den dagliga dosen förväntas vara i genomsnitt cirka 6 g per dag.

**Barn och ungdomar (> 6 år och kroppsytta [BSA] > 0,75 m²)

För barn måste serumfosfornivåerna kontrolleras och dosen av sevelamerkarbonat titreras i steg baserat på patientens kroppsytta (BSA) tre gånger dagligen med 2–4 veckors mellanrum tills en godtagbar serumfosfornivå uppnåts. Därefter bör fosfornivåerna kontrolleras regelbundet.

Dosering till barn baserat på kroppsytta (BSA) (m²)

BSA (m ²)	Startdos	Titrering ökning/minskning
> 0,75 till < 1,2	0,8 g tre gånger dagligen	Titra upp/ner med 0,4 g tre gånger dagligen
≥ 1,2	1,6 g tre gånger dagligen	Titra upp/ner med 0,8 g tre gånger dagligen

Patienter som tar Sevelamer Sandoz ska följa sina ordinerade dieter.

Särskilda patientgrupper

Äldre patienter

Ingen dosjustering behövs hos äldre patienter.

Nedsatt leverfunktion

Inga studier har utförts hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Sevelamer Sandoz för barn under 6 år eller för barn med kroppsytta (BSA) under 0,75 m² har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Säkerhet och effekt för Sevelamer Sandoz för barn över 6 år och med kroppsytta (BSA) > 0,75 m² har fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1

Hos barn bör den orala suspensionen användas, eftersom tabletter inte är lämpliga för denna population.

Administreringssätt

Oral användning.

Varje dospåse med 2,4 g pulver ska lösas upp i 60 ml vatten före administrering (se avsnitt 6.6).

Suspensionen ska intas inom 30 minuter efter beredningen.

Sevelamer Sandoz bör intas med mat och inte på tom mage.

En dospåse Sevelamer Sandoz 1,6 g pulver kan delas upp för att uppnå rätt dos. Sevelamer Sandoz pulver kan mätas i volym (ml) med en doseringsskopa eller doseringssked. Se ytterligare instruktioner i bipacksedeln.

Dos sevelamerkarbonat (g)	Volym (ml)
0,4 g (400 mg)	1 ml
0,8 g (800 mg)	2 ml
1,2 g (1 200 mg)	3 ml
1,6 g (1 600 mg)	4 ml

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Hypofosfatem
- Tarmobstruktion.

4.4 Varningar och försiktighet

Säkerhet och effekt för Sevelamer Sandoz har inte fastställts hos vuxna patienter med kronisk njursjukdom som inte får dialys och har ett serumfosforvärde < 1,78 mmol/L. Därför rekommenderas Sevelamer Sandoz för närvarande inte till dessa patienter.

Säkerhet och effekt för Sevelamer Sandoz har inte fastställts hos patienter med följande sjukdomar:

- dysfagi
- sväljstörningar
- svåra gastrointestinala motilitetsstörningar inklusive obehandlad eller svår gastropares, retention av maginnehåll och onormal eller oregelbunden tarmtömning
- aktiv inflammatorisk tarmsjukdom
- större operation i magtarmkanalen

Behandling av dessa patienter med Sevelamer Sandoz ska endast påbörjas efter noggrann nytta/riskbedömning. Om behandling påbörjas, ska patienter med dessa symtom övervakas. Behandling med Sevelamer Sandoz ska omvärderas hos patienter som utvecklar svår förstoppning eller andra allvarliga gastrointestinala symtom.

Tarmobstruktion och ileus/subileus

I mycket sällsynta fall har tarmobstruktion och ileus/subileus observerats hos patienter under behandling med sevelamerhydroklorid (kapslar/tabletter), vilket innehåller samma aktiva del som sevelamerkarbonat. Förstoppning kan vara ett föregående symtom till tarmobstruktion och ileus/subileus. Patienter med förstoppning bör noggrant följas under behandling med Sevelamer Sandoz. Behandlingen med Sevelamer Sandoz bör utvärderas på nytt för patienter som utvecklar svår förstoppning eller andra svåra gastrointestinala symtom.

Fettlösliga vitaminer och folatbrist

Patienter med kronisk njursjukdom CKD kan utveckla låga nivåer av fettlösligt vitamin A, D, E och K, beroende på deras diet och hur allvarlig deras sjukdom är. Man kan inte utesluta att Sevelamer Sandoz kan binda fettlösliga vitaminer som finns i intagen föda. För patienter som inte tar vitamintillskott men

behandlas med sevelamer ska status för vitamin A, D, E och K i serum bedömas regelbundet. Det rekommenderas att vitamintillskott ges vid behov. Det rekommenderas att CKD-patienter som inte dialysbehandlas får vitamin D-tillskott (cirka 400 IE av naturligt vitamin D dagligen) vilket kan ingå i ett multivitaminpreparat som tas utöver Sevelamer Sandoz-dosen. För patienter som behandlas med peritonealdialys rekommenderas extra monitorering av fettlösliga vitaminer och folsyra, eftersom nivåerna av vitamin A, D, E och K inte har mätts i någon klinisk studie hos dessa patienter.

Det finns för närvarande inte tillräckligt med data för att kunna utesluta möjligheten av folatbrist vid långtidsbehandling med Sevelamer Sandoz. Patienter som behandlas med sevelamer men som inte tar extra folsyra ska utvärderas regelbundet.

Hypokalcemi/Hyperkalcemi

Patienter med CKD kan utveckla hypokalcemi eller hyperkalcemi. Sevelamer Sandoz innehåller inte kalcium. Serumkalciumnivåer ska därför monitoreras regelbundet och elementärt kalcium ska ges som tillskott vid behov.

Metabol acidosis

Patienter med kronisk njursjukdom är predisponerade för att utveckla metabol acidosis. Som del av god klinisk sed rekommenderas därför monitorering av serumnivåerna av bikarbonat.

Peritonit

Patienter som får dialys är utsatta för vissa infektionsrisker som är specifika för dialysmodaliteten. Peritonit är en känd komplikation för patienter som får peritonealdialys och i en klinisk studie med sevelamerhydroklorid rapporterades ett större antal fall av peritonit i sevelamergruppen än i kontrollgruppen. Patienter som behandlas med peritonealdialys ska monitoreras noga så att man kan garantera korrekt användning av lämplig aseptisk metod med snabb upptäckt och hantering av tecken och symtom som hänger samman med peritonit.

Hypothyroidism

Tätare övervakning av patienter med hypothyroidism vid samadministrering av sevelamerkarbonat och levotyroxin rekommenderas (se avsnitt 4.5).

Hyperparathyroidism

Sevelamer Sandoz är inte indicerat för kontroll av hyperparathyroidism. Hos patienter med sekundär hyperparathyroidism ska Sevelamer Sandoz användas som en del av en multipel terapeutisk metod, vilken kan innefatta kalcium som tillskott, 1,25-dihydroxivitamin D₃ eller en av dess analoger för att sänka nivåerna av intakt parathormon (iPTH).

Inflammatoriska magtarmsjukdomar

Fall av allvarliga inflammatoriska sjukdomar i olika delar av magtarmkanalen (inklusive allvarliga komplikationer såsom blödning, perforation, ulceration, nekros, kolit och knutor i tarmslemhinnan i kolon och caecum), associerade med förekomst av sevelamerkristaller, har rapporterats (se avsnitt 4.8). Inflammatoriska sjukdomar kan försvinna efter avslut av sevelamerbehandling. Behandlingen med sevelamerkarbonat bör utvärderas på nytt hos patienter som utvecklar svåra gastrointestinala symtom.

Sevelamer Sandoz innehåller natrium och bensylalkohol

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dospåse, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

Detta läkemedel innehåller 17 mikrogram bensylalkohol per dospåse. Bensylalkohol kan orsaka allergiska reaktioner. Stora volymer ska användas med försiktighet och endast om absolut nödvändigt, särskilt till patienter med nedsatt leverfunktion eller nedsatt njurfunktion, liksom till gravida och ammande kvinnor p.g.a. risken för ackumulering och toxicitet (metabolisk acidosis).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Dialys

Interaktionsstudier har inte utförts på patienter som behandlas med dialys.

Ciprofloxacin

I interaktionsstudier på friska försökspersoner sänkte sevelamerhydroklorid, vilket innehåller samma aktiva del som Sevelamer Sandoz, biotillgängligheten för ciprofloxacin med cirka 50 % när det samadministrerades med sevelamerhydroklorid i en singeldosstudie. Följaktligen bör inte Sevelamer Sandoz tas samtidigt som ciprofloxacin.

Ciklosporin, mykofenolatmofetil och takrolimus hos transplanterade patienter

Reducerade nivåer av ciklosporin, mykofenolatmofetil och takrolimus har rapporterats hos transplantationspatienter vid samadministrering med sevelamerhydroklorid utan några kliniska följder (t.ex. transplantatavstötning). Möjligheten för en interaktion kan inte uteslutas och en noggrann monitorering av blodkoncentrationerna av ciklosporin, mykofenolatmofetil och takrolimus bör beaktas under användningen av kombination och efter dess utsättning.

Levotyroxin

Mycket sällsynta fall av hypotyreoidism har rapporterats hos patienter som samtidigt fått sevelamerhydroklorid, vilket innehåller samma aktiva del som sevelamerkarbonat, och levotyroxin. Därför rekommenderas tätare monitorering av nivåerna av tyreoidestimulerande hormon (TSH) hos patienter som får sevelamerkarbonat och levotyroxin.

Läkemedel mot hjärtarytmi och epilepsi

Patienter som tar antiarytmika för att kontrollera arytmier och antiepileptika för att kontrollera epileptiska anfall uteslöts från kliniska prövningar. Därför kan eventuell minskning av absorptionen inte uteslutas. Antiarytmika ska tas minst en timme före eller tre timmar efter Sevelamer Sandoz och blodövervakning kan övervägas.

Digoxin, warfarin, enalapril eller metoprolol

I interaktionsstudier på friska försökspersoner hade sevelamerhydroklorid, vilket innehåller samma aktiva del som sevelamerkarbonat, ingen effekt på biotillgängligheten för digoxin, warfarin, enalapril eller metoprolol.

Protonpumpshämmare

Efter marknadsföring har mycket sällsynta fall av förhöjda fosfatnivåer rapporterats hos patienter som tagit protonpumpshämmare tillsammans med sevelamerkarbonat. Försiktighet bör iakttas när protonpumpshämmare förskrivs hos patienter som samtidigt behandlas med Sevelamer Sandoz. Serumfosfatnivåer ska övervakas och Sevelamer Sandoz dosen justeras därefter.

Biotillgänglighet

Sevelamer Sandoz absorberas inte och kan påverka biotillgängligheten för andra läkemedel. Vid administrering av ett läkemedel där en reducerad biotillgänglighet skulle kunna ha en kliniskt signifikant effekt på säkerhet eller effektivitet, så ska läkemedlet administreras minst en timme före eller tre timmar efter Sevelamer Sandoz. Alternativt bör läkaren beakta monitorering av nivåerna i blodet.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Data från behandling av gravida kvinnor med sevelamer saknas. Djurstudier har visat vissa reproduktionstoxikologiska effekter när sevelamer administrerades till råttor i höga doser (se avsnitt 5.3). Sevelamer har även visats reducera absorptionen av flera vitaminer inklusive folsyra (se avsnitt 4.4 och 5.3). Risken för människa är okänd. Sevelamer Sandoz skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt och först sedan en noggrann analys av risk/nytta har utförts för såväl moder som foster.

Amning

Det är okänt om sevelamer utsöndras i modersmjölk hos människa. Eftersom sevelamer inte absorberas tyder det på att utsöndring av sevelamer i modersmjölk är osannolik. Ett beslut om att fortsätta/avbryta amning eller att fortsätta/avbryta behandling med Sevelamer Sandoz bör fattas med hänsyn till nyttan med amning för barnet och nyttan med Sevelamer Sandoz behandling för modern.

Fertilitet

Det finns inga data om effekten av sevelamer på fertiliteten hos människa. Djurstudier har visat att sevelamer inte försämrar fertiliteten hos råttor av hankön eller honkön vid exponering för en human ekvivalent dos, 2 gånger den maximala kliniska provningsdosen på 13 g/dag, baserat på en jämförelse av relativ kroppsytta.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Sevelamer har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De oftast förekommande biverkningarna ($\geq 5\%$ av patienterna) fanns alla i organsystemklassen magtarmkanalen. De flesta av dessa biverkningar var lindriga till måttliga.

Lista med biverkningar i tabellform

Säkerheten för sevelamer (antingen som karbonat eller hydrokloridsalt) har undersökts i flera kliniska prövningar med totalt 969 deltagande hemodialyspatienter med behandlingsduration på 4–50 veckor (724 patienter behandlade med sevelamerhydroklorid och 245 med sevelamerkarbonat), 97 peritonealdialyspatienter med behandlingsduration på 12 veckor (alla behandlade med sevelamerhydroklorid) och 128 patienter med CKD som inte fick dialys med behandlingsduration på 8 till 12 veckor (79 patienter behandlade med sevelamerhydroklorid och 49 med sevelamerkarbonat).

Biverkningar som inträffade under kliniska studier eller som rapporterades spontant efter marknadsföring är listade efter frekvens i nedanstående tabell. Rapporteringsfrekvensen klassificeras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgänglig data).

MedDRA-klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemet			Överkänslighet*	
Magtarmkanalen	Illamående, kräkningar, smärta i övre delen av buken, förstoppning	Diarré, dyspepsi, flatulens, buksmärta		Tarmobstruktion, ileus/subileus, tarmperforation ¹ , gastrointestinal blödning ^{*1} , tarmulceration ^{*1} , gastrointestinal nekros ^{*1} , kolit ^{*1} , knutor i tarmslemhinnan ^{*1}
Hud och subkutan vävnad				Klåda, utslag
Undersökningar				Deposition av sevelamerkristaller i tarmslemhinnan ^{*1}

**efter marknadsföring*

¹ Se varning angående inflammatoriska magtarmsjukdomar i avsnitt 4.4

Pediatrisk population

Generellt liknar säkerhetsprofilen för barn och ungdomar (6 till 18 år) säkerhetsprofilen för vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Sevelamerhydroklorid, vilket innehåller samma aktiva del som sevelamerkarbonat, har getts till friska försökspersoner i doser på upp till 14 gram per dag under åtta dagar utan biverkningar. Hos CKD-patienter var den högsta dagliga medeldosen som undersökts 14,4 gram sevelamerkarbonat som en enstaka daglig dos.

Symtomen som har observerats vid överdosering liknar listan med biverkningar i avsnitt 4.8, inklusive främst förstoppning och andra kända gastrointestinala sjukdomar.

Lämplig symtomatisk behandling bör ges.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel för behandling av hyperkalemi och hyperfosfatemi.

ATC-kod: V03A E02.

Verkningsmekanism

Sevelamer Sandoz innehåller sevelamer, en icke-absorberad fosfatbindande tvärbunden polymer, fri från metall och kalcium. Sevelamer innehåller flera aminer separerade med en kolatom från polymerstommen vilken blir protoniserad i magsäcken. Dessa protoniserade aminer binder negativt laddade joner såsom dietärt fosfat i tarmen.

Farmakodynamisk effect

Genom att binda fosfat i magtarmkanalen och minska absorption sänker sevelamer fosforkoncentrationen i serum. Regelbunden monitorering av serumfosfornivåerna är alltid nödvändigt under administrering av fosfatbindare.

Klinisk effekt och säkerhet

I två randomiserade, kliniska crossover-studier har man visat att sevelamerkarbonat i både tablett- och pulverform administrerat tre gånger per dag var terapeutiskt likvärdigt med sevelamerhydroklorid och därför effektivt för att kontrollera serumfosfor hos CKD-patienter på hemodialys.

Den första studien visade att sevelamerkarbonattabletter som gavs tre gånger per dag var likvärdigt med sevelamerhydrokloridtabletter som gavs tre gånger per dag till 79 hemodialyspatienter som behandlades under två randomiserade 8-veckors behandlingsperioder (genomsnittliga tidsviktade medelvärden för serumfosfor var $1,5 \pm 0,3$ mmol/l för både sevelamerkarbonat och sevelamerhydroklorid). Den andra studien visade att sevelamerkarbonatpulver som gavs tre gånger per dag var likvärdigt med sevelamerhydrokloridtabletter som gavs tre gånger per dag till 31 hemodialyspatienter med hyperfosfatemi (definierat som serumfosfornivåer $\geq 1,78$ mmol/l) under två

randomiserade 4-veckors behandlingsperioder (genomsnittliga tidsviktade medelvärden för serumfosfor var $1,6 \pm 0,5$ mmol/l för sevelamerkarbonatpulver och $1,7 \pm 0,4$ mmol/l för sevelamerhydrokloridtabletter).

I de kliniska studierna på hemodialyspatienter hade sevelamer ensamt inte någon konsekvent och kliniskt signifikant effekt på intakt parathormon i serum (iPTH). I en 12-veckorsstudie på peritonealdialyspatienter sågs dock liknande iPTH-reduktioner jämfört med patienter som fick kalciumacetat. Hos patienter med sekundär hyperparatyreoidism ska Sevelamer Sandoz användas som en del av en multipel terapeutisk metod, vilken kan innefatta kalcium som tillskott, 1,25-dihydroxivitamin D₃ eller en av dess analoger för att sänka nivåerna av intakt parathormon (iPTH).

Sevelamer har visat sig binda gallsyra *in vitro* och *in vivo* i försök med djurmodeller. Gallsyrebinding genom jonbytarhartser är en väletablerad metod för att sänka blodkolesterol. I kliniska prövningar av sevelamer sjönk både genomsnittligt totalt kolesterol och LDL-kolesterol med 15–39 %. Kolesterolssänkningen har observerats efter 2 veckors behandling och upprätthålls med långvarig behandling. Nivåerna av triglycerider, HDL-kolesterol och albumin förändrades inte efter sevelamerbehandling.

Eftersom sevelamer binder gallsyror kan det påverka absorptionen av fettlösliga vitaminer som A, D, E och K.

Sevelamer innehåller inte kalcium och sänker incidensen av hyperkalcemieepisoder jämfört med patienter som enbart använder kalciumbaserade fosfatbindare. Effekterna av sevelamer på fosfor och kalcium har visats kvarstå under en studie med ett års uppföljning. Denna information hämtades från studier i vilka sevelamerhydroklorid användes.

Pediatrik population

Sevelamerkarbonats säkerhet och effekt hos hyperfosfatiska barn med kronisk njursjukdom utvärderades i en multicenterstudie med en 2-veckors, randomiserad, placebokontrollerad, fast dosperiod följt av en 6 månaders singelarm, öppen dositreringsperiod. Sammanlagt 101 patienter (6 till 18 år gamla med ett BSA-intervall på 0,8 m² till 2,4 m²) randomiserades i studien. 49 patienter fick sevelamerkarbonat och 51 fick placebo under en 2-veckors fast dosperiod. Därefter fick alla patienter sevelamerkarbonat under en 26-veckors dositreringsperiod. Studien nådde sin primära endpoint, vilket innebär att sevelamerkarbonat reducerade serumfosfor med en medelförändring (LS = least square) på -0,90 mg/dl jämfört med placebo och sekundära effektendpoints. Hos pediatrika patienter med hyperfosfatemi sekundärt till kronisk njursjukdom minskade sevelamerkarbonat signifikant serumfosfornivåer jämfört med placebo under en 2-veckors fast dosperiod. Behandlingssvaret upprätthölls hos de barn som fick sevelamerkarbonat under en 6 månaders öppen dositreringsperiod. 27 % av barnen nådde sin ålders lämpliga serumfosfornivå vid slutet av behandlingen. Dessa siffror var 23 % och 15 % i subgrupperna av patienter med hemodialys respektive peritonealdialys. Behandlingssvaret under 2-veckors fast dosperiod påverkades inte av kroppsytan (BSA), däremot observerades inget behandlingssvar hos barn med kvalificerande fosfornivåer < 7,0 mg/dl. De flesta av biverkningarna rapporterade som relaterade eller eventuellt relaterade till sevelamerkarbonat var gastrointestinala. Inga nya risker eller säkerhetssignaler identifierades med användning av sevelamerkarbonat under studien.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Farmakokinetiska studier har inte utförts med sevelamerkarbonat. Sevelamerhydroklorid, vilket innehåller samma aktiva del som sevelamerkarbonat, absorberas inte från magtarmkanalen, vilket bekräftats genom en absorptionsstudie på friska försökspersoner.

I en klinisk prövning som pågick under ett år sågs inga tecken på ackumulation av sevelamer. Det går dock inte att helt utesluta potentiell absorption och ackumulation av sevelamer under långvarig kronisk behandling (> 1 år).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, upprepad dostoxicitet samt gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Karcinogenicitetsstudier med oral sevelamerhydroklorid utfördes på möss (doser på upp till 9 g/kg/dag) och råttor (0,3, 1 eller 3 g/kg/dag). Det fanns en ökad incidens av uroteliala papillom i urinblåsan hos hanråttor i högdosgruppen (human ekvivalent dos två gånger den maximala kliniska prövningsdosen på 14,4 g). Det fanns ingen ökad incidens av tumörer hos möss (human ekvivalent dos 3 gånger den maximala kliniska prövningsdosen).

I ett cytogenetiskt mammalietest *in vitro* med metabol aktivering orsakade sevelamerhydroklorid en statistiskt signifikant ökning av antalet strukturella kromosomavvikelser. Sevelamerhydroklorid var inte mutagent i Ames bakteriella mutationstest.

Hos råttor och hundar reducerade sevelamer absorptionen av fettlöslig vitamin D, E och K (koagulationsfaktorer) och folsyra.

Brister i skelettbenbildning observerades på flera ställen hos foster till honråttor som doserats med sevelamer vid intermediära och höga doser (human ekvivalent dos lägre än den maximala kliniska prövningsdosen på 14,4 g). Effekterna kan vara sekundära till vitamin D-brist.

Hos dräktiga kaniner som gavs orala doser av sevelamerhydroklorid med sondmatning under organenes uppkom en ökning av tidiga resorptioner i högdosgruppen (human ekvivalent dos två gånger den maximala kliniska prövningsdosen).

Sevelamerhydroklorid försämrade inte fertiliteten hos han- och honråttor i en studie med dietär administrering där honorna behandlades från 14 dagar före parning och under hela gestationen och hanarna behandlades under 28 dagar före parning. Den högsta dosen i denna studie var 4,5 g/kg/dag (human ekvivalent dos 2 gånger den maximala kliniska prövningsdosen på 13 g/dag, baserat på en jämförelse av relativ kroppsyta).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa
Karmellosnatrium
Sukralos
Citronsmakämne
Apelsinsmakämne (innehåller bensylalkohol, natrium)
Järnoxid, gul (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Den beredda suspensionen måste administreras inom 30 minuter efter beredningen.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Dospåse av polyetylentereftalat, polyeten med låg densitet och aluminiumfolielaminat förpackade i en kartong.

Förpackningsstorlekar:
60, 90 dospåsar

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Pulvret ska lösas upp i 60 ml vatten per dospåse före administrering. Suspensionen är naturvit till gul med citrussmak.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

53340

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2016-10-27
Datum för förnyat godkännande: 2021-09-15

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-10-09