

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Sevelamer Viatris 800 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 800 mg sevelamerkarbonat.

Hjälpämne med känd effekt: Varje filmdragerad tablett innehåller 286,25 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Ovala, vita till benvita filmdragerade tabletter (ca. 20 mm långa och 7 mm breda) utan brytskåra. Tabletterna är präglade med "SVL" på ena sidan.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

Sevelamer Viatris skall användas som en bland flera behandlingsmetoder, vilka kan innefatta kalciumtillskott, 1,25-dihydroxivitamin D<sub>3</sub> 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 serumfosfornivå. Sevelamer Viatris 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 enligt anvisning, se avsnitt "Titrering och underhåll"

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

### Titring och underhåll

Serumfosfornivåerna måste monitoreras och dosen av sevelamerkarbonat måste titreras i steg om 0,8 g tre gånger dagligen (2,4 g/dag) med 2-4 veckors mellanrum tills en godtagbar serumfosfornivå uppnåts. Därefter ska regelbunden monitorering utföras.

Patienter som tar sevelamerkarbonat ska följa sina ordinerade dieter.

I klinisk praxis kommer behandlingen att vara kontinuerlig, baserat på behoven av att kontrollera serumfosfornivåerna och den dagliga dosen förväntas vara i genomsnitt cirka 6 g per dag.

### 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 Viatriis för barn under 6 år eller hos barn med ett BSA under 0,75 m<sup>2</sup> har inte fastställts. Inga data finns tillgänglig.

Säkerhet och effekt för sevelamerkarbonat för barn över 6 år och med en kroppsytta (BSA) >0,75 m<sup>2</sup> har fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1.

Hos barn bör orala suspensioner som är avsedda för användning hos barn användas, eftersom tabletter inte är lämpliga för denna population.

### Administreringssätt

För oral användning.

Tabletterna ska sväljas hela och får inte krossas, tuggas eller delas i bitar före administrering. Sevelamer Viatriis bör intas med mat och inte på tom mage.

## **4.3 Kontraindikationer**

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

## **4.4 Varningar och försiktighet**

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

Säkerhet och effekt för sevelamerkarbonat har inte fastställts för 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 Viatriis ska endast påbörjas efter noggrann nytta/riskbedömning. Om behandling påbörjas, ska patienter med dessa sjukdomar övervakas. Behandling med Sevelamer Viatriis 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. Patienter med förstoppning bör noggrant följas under behandling med Sevelamer Viatriis. Behandlingen med Sevelamer Viatriis 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 sevelamerkarbonat 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 sevelamerkarbonat -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 sevelamerkarbonat. Patienter som behandlas med sevelamer men som inte tar extra folsyra ska utvärderas regelbundet.

#### Hypokalcemi/Hyperkalcemi

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

#### Metabol acidosis

Patienter med CKD är predisponerade för att utveckla metabolacidosis. 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.

#### Sväljsvårigheter eller risk för att sätta i halsen

Sällsynta fall av svårighet att svälja Sevelamer Viatriis tabletter har rapporterats. Många av fallen rör patienter med komorbida tillstånd, bland annat sväljsvårigheter eller esofageala abnormiteter. Korrekt sväljförmåga bör övervakas noggrant hos patienter med komorbida tillstånd. Användning av sevelamerkarbonatpulver bör övervägas för patienter med kända sväljsvårigheter.

#### Hypothyreoidism

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

### Hyperparatyreoidism

Sevelamerkarbonat är inte indicerat för kontroll av hyperparatyreoidism. Hos patienter med sekundär hyperparatyreoidism ska sevelamerkarbonat användas som en del av en multipelterapeutisk metod, vilken kan innefatta kalcium som tillskott, 1,25-dihydroxivitamin D<sub>3</sub> 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.

### Laktos

Sevelamer Viatris tabletter innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### Dialys

Interaktionsstudier har inte utförts på patienter som genomgår dialys.

### Ciprofloxacin

I interaktionsstudier på friska försökspersoner sänkte sevelamerhydroklorid, vilket innehåller samma aktiva del som sevelamerkarbonat, biotillgängligheten för ciprofloxacin med cirka 50 % när det samadministrerades med sevelamerhydroklorid i en singel-dosstudie. Följaktligen bör inte sevelamerkarbonat 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 hypotyroidism 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 Viatris 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 till patienter som samtidigt behandlas med Sevelamer Viatris. Serumfosfatnivåer ska övervakas och Sevelamer Viatris-dosen justeras därefter.

#### Biotillgänglighet

Sevelamer Viatris 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 sevelamerkarbonat. Alternativt bör läkaren beakta monitorering av nivåerna i blodet.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av sevelamer i gravida kvinnor. 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. Sevelamerkarbonat 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/metaboliter utsöndras i mjölk hos människa. Eftersom sevelamer inte absorberas tyder det på att utsöndring av sevelamer i bröstmjölk är osannolik. Ett beslut om att fortsätta/avbryta amning eller att fortsätta/avbryta behandling med sevelamerkarbonat bör fattas med hänsyn till nyttan med amning för barnet och nyttan av behandling med sevelamerkarbonat 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 BSA.

### **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 (som antingen karbonat eller hydrokloridsalt) har undersökts i flera kliniska prövningar med deltagande av totalt 969 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).

Data som möjligen eller troligen är relaterade till sevelamer från dessa studier är listade efter frekvens i nedanstående tabell. Rapporteringsfrekvensen klassificeras som mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\,000$ ), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga 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 <sup>1</sup> , gastro-intestinalblödning <sup>*1</sup> , tarmulceration <sup>*1</sup> , gastrointestinal nekros <sup>*1</sup> , kolit <sup>*1</sup> , knutor i tarmslemhinnan <sup>*1</sup> , |
| Hud och subkutan vävnad                                                                                             |                                                                    |                                        |                  | Klåda, utslag                                                                                                                                                                                                                                  |
| Undersökningar                                                                                                      |                                                                    |                                        |                  | Deposition av sevelamerkristaller i tarmslemhinnan <sup>*1</sup>                                                                                                                                                                               |
| <sup>1</sup> . se varning angående inflammatoriska magtarmsjukdomar i avsnitt 4.4.<br>* <i>efter marknadsföring</i> |                                                                    |                                        |                  |                                                                                                                                                                                                                                                |

#### Pediatriisk 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 till (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 störningar.

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 Viatris 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 effekt

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 sevelamerkarbonat 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 iPTH.

Sevelamer har visat sig binda gallsyra *in vitro* och *in vivo* i försök med djurmodeller. Gallsyrebindning genom jonbytarhartser är en väletablerad metod för att sänka blodkolesterol. I kliniska prövningar av sevelamer sjönk 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 hyperkalcemiepisoder 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.

### Pediatrisk population

Sevelamerkarbonats säkerhet och effekt hos hyperfosfatiska barn med CKD 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 m<sup>2</sup> till 2,4 m<sup>2</sup>) randomiserades i studien. 49 patienter fick sevelamerkarbonat och 51 fick placebo under 2 veckors fast dosperiod. Därefter fick alla patienter sevelamerkarbonat för 26 veckors dositreringsperiod. Studien nådde sin primära endpoint, vilket innebär att sevelamerkarbonat reducerade serumfosfor med medelförändring (LS = least square) på -0,90 mg/dl jämfört med placebo och sekundära effekt endpoints. 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 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 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 mutagen i Ames bakteriella mutationstest.

Hos råttor och hundar reducerade sevelamer absorptionen av fettlösligt 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 BSA).

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna:

Laktosmonohydrat

Kolloidal kiseldioxid, vattenfri

Zinkstearat

#### Filmdragering:

Hypromellos (E 464)

Diacetylerade monoglycerider

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

HDPE-burkar med polypropen-lock innehållande 180, 200 eller 210 tabletter per burk (med eller utan ytterkartong).

Multipelförpackningar med 2 burkar innehållande 180, 200 eller 210 tabletter per burk (2 burkar i ytterkartong)

Multipelförpackningar med 3 burkar innehållande 180, 200 eller 210 tabletter per burk (3 burkar i ytterkartong)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Viatri Limited

Damastown Industrial Park

Mulhuddart

Dublin 15, DUBLIN

Irland

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

53055

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

2016-02-25/2019-03-12

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2025-02-17