

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sevelamer Sandoz 800 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 800 mg sevelamerkarbonat.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 271,94 mg laktose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Oval, hvit til elfenbenshvitt filmdrasjert tablett (20 mm x 7 mm) uten delestrek, preget med "SVL" på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Sevelamer Sandoz er indisert for behandling av hyperfosfatemi hos voksne pasienter som får hemodialyse eller peritonealdialyse.

Sevelamer Sandoz er også indisert for behandling av hyperfosfatemi hos voksne pasienter med kronisk nyresykdom som ikke får dialyse, med serumfosfat $\geq 1,78$ mmol/l.

Sevelamer Sandoz bør brukes som én av flere behandlingsmetoder, som kan omfatte kalsiumtilskudd, 1,25-dihydroksy-vitamin D₃ eller en av dets analoger, for å kontrollere utviklingen av bensykdommer forårsaket av svekket nyrefunksjon.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Startdose

Anbefalt startdose for sevelamerkarbonat er 2,4 g eller 4,8 g per dag basert på kliniske behov og serumfosfornivå. Sevelamer Sandoz må tas tre ganger daglig til måltider.

Serumfosfatnivå hos pasienter	Total daglig dose av sevelamerkarbonat som skal tas til 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*

*Pluss etterfølgende titrering, se avsnitt «titrering og vedlikehold»

For pasienter som tidligere har brukt fosfatbindere (sevelamerhydroklorid eller kalsiumbasert), bør Sevelamer Sandoz gis gram for gram under overvåking av serumfosfatnivåene for å sikre optimale daglige doser.

Titring og vedlikehold

Serumfosfatnivået må overvåkes, og dosen med sevelamerkarbonat titreres med doseøkninger på 0,8 g 3 ganger daglig (2,4 g/dag) hver 2.–4. uke til et akseptabelt serumfosfatnivå er nådd, deretter opprettholdes regelmessig overvåking.

Pasienter som tar Sevelamer Sandoz, skal følge sine foreskrevne dietter.

I klinisk praksis vil behandlingen være kontinuerlig basert på behovet for å kontrollere serumfosfatnivået, og den daglige dosen forventes å være i gjennomsnitt ca. 6 g per dag.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre.

Nedsatt leverfunksjon

Ingen studier har blitt utført hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Sevelamer Sandoz hos barn under 6 år eller hos barn med kroppsoverflateareal (BSA) under 0,75 m² har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Sikkerhet og effekt av Sevelamer Sandoz hos barn over 6 år og med kroppsoverflateareal (BSA) > 0,75 m² har blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1.

Mikstur skal gis til pediatriske pasienter, da tabletter ikke er egnet hos denne populasjonen.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Tablettene skal svelges hele og ikke knuses, tygges eller deles i mindre biter før administrering. Sevelamer Sandoz bør tas sammen med mat, og ikke på tom mage.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Hypofosfatiemi
- Tarmobstruksjon

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sikkerhet og effekt av Sevelamer Sandoz er ikke fastslått for voksne pasienter med kronisk nyresykdom som ikke får dialyse, med serumfosfat < 1,78 mmol/l. Derfor anbefales for tiden ikke bruk av Sevelamer Sandoz for disse pasientene.

Sikkerhet og effekt av Sevelamer Sandoz er ikke fastslått for pasienter med følgende lidelser:

- dysfagi
- svelgeproblemer
- alvorlige motilitetsforstyrrelser i mage/tarm, inkludert ubehandlet eller alvorlig gastroparese, retensjon av mageinnhold og unormal eller uregelmessig tarmaktivitet
- aktiv inflammatorisk tarmsykdom
- omfattende mage-/tarmkirurgi

Behandling av disse pasientene med Sevelamer Sandoz skal kun igangsettes etter en nøye nytte-/risikovurdering. Dersom behandlingen igangsettes, skal pasienter med disse lidelsene overvåkes. Behandling med Sevelamer Sandoz skal re-evalueres hos pasienter som utvikler alvorlig forstoppelse eller andre alvorlige gastrointestinale symptomer.

Tarmobstruksjon og ileus/subileus

I svært sjeldne tilfeller er tarmobstruksjon og ileus/subileus observert hos pasienter under behandling med sevelamerhydroklorid, som inneholder samme virkestoff som sevelamerkarbonat. Forstoppelse kan være et innledende symptom. Pasienter som har forstoppelse bør følges nøye under behandling med Sevelamer Sandoz. Behandling med Sevelamer Sandoz bør revurderes hos pasienter som utvikler alvorlig forstoppelse eller andre alvorlige symptomer i mage og tarm.

Fettløselige vitaminer og folatmangel

Pasienter med kronisk nyresykdom kan utvikle lave nivåer av de fettløselige vitaminene A, D, E og K, avhengig av inntak via kostholdet og sykdommens alvorlighetsgrad. Det kan ikke utelukkes at Sevelamer Sandoz kan binde fettløselige vitaminer som finnes i fordøyd mat. For pasienter som ikke tar tilskudd av vitaminer, men som behandles med sevelamer, bør serumstatus for vitamin A, D, E og K evalueres med jevne mellomrom. Det anbefales at vitamintilskudd gis om nødvendig. Det anbefales at pasienter med kronisk nyresykdom som ikke får dialyse, får vitamin D-tilskudd (ca. 400 IE naturlig vitamin D daglig) som kan inngå i et multivitaminpreparat som tas atskilt fra dosen med Sevelamer Sandoz. Hos pasienter som får peritonealdialyse, anbefales dessuten overvåking av fettløselige vitaminer og folsyre, da nivåene av vitamin A, D, E og K ikke ble målt i en klinisk studie med disse pasientene.

Det foreligger for tiden ikke tilstrekkelige data til å kunne utelukke muligheten for folatmangel under langvarig behandling med Sevelamer Sandoz. Hos pasienter som ikke tar folsyretilskudd, men som går på sevelamer, skal folatnivået måles regelmessig.

Hypokalsemi/hyperkalsemi

Pasienter med kronisk nyresykdom kan utvikle hypokalsemi eller hyperkalsemi. Sevelamer Sandoz inneholder ikke kalsium. Serumnivået av kalsium skal derfor overvåkes regelmessig, og kalsium bør gis som kosttilskudd om nødvendig.

Metabolsk acidose

Pasienter med kronisk nyresykdom (CKD) er predisponert for å utvikle metabolsk acidose. Det anbefales derfor å overvåke serumnivået av bikarbonat.

Peritonitt

Pasienter som får dialyse er utsatt for visse risikoer for infeksjoner som er spesifikke for dialyseformen. Peritonitt er en kjent komplikasjon hos pasienter som får peritonealdialyse. I en klinisk studie med sevelamerhydroklorid ble det rapportert flere tilfeller av peritonitt i sevelamergruppen enn i kontrollgruppen.

Pasienter som får peritonealdialyse skal overvåkes nøye for å sikre riktig bruk av egnet aseptisk teknikk og umiddelbar gjenkjennelse og behandling av alle tegn og symptomer på peritonitt.

Svelgevansker

Mindre vanlige tilfeller av problemer med å svelge Sevelamer Sandoz -tabletten er blitt rapportert. Mange av disse tilfellene gjaldt pasienter med komorbide tilstander som inkluderte svelgeproblemer eller unormale forhold i øsofagus. Ved komorbide tilstander skal det nøye overvåkes om pasientene har tilstrekkelig evne til å svelge. Bruk av sevelamer pulver bør vurderes til pasienter med tidligere problemer med svelging.

Hypotyreoidisme

Tett oppfølging av pasienter med hypotyreoidisme som behandles med både sevelamerkarbonat og levotyroksin er anbefalt (se punkt 4.5).

Hyperparatyreoidisme

Sevelamer Sandoz er ikke indisert for behandling av hyperparatyreoidisme. Hos pasienter med sekundær hyperparatyreoidisme bør Sevelamer Sandoz brukes som én av flere behandlingsmetoder som kan inkludere kalsiumtilskudd, 1,25-dihydroksy-vitamin D₃ eller en av dets analoger, for å senke nivået av intakt paratyreoideahormon (iPTH).

Inflammatorisk gastrointestinal sykdom

Tilfeller av alvorlig inflammatorisk sykdom i forskjellige deler av gastrointestinaltrakten (inkludert alvorlige komplikasjoner som blødning, perforasjon, ulcerasjon, nekrose, kolitt og massedannelse i kolon/blindtarm) i tilknytning til tilstedeværelse av sevelamerkrystaller har blitt rapportert i litteraturen (se pkt. 4.8). Inflammatoriske sykdommer kan forsvinne ved seponering av sevelamer. Behandling med sevelamerkarbonat hos pasienter som utvikler alvorlige gastrointestinale symptomer bør revurderes.

Laktoseintoleranse

Dette legemidlet inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose-malabsorpsjon, bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Dialyse

Det er ikke utført interaksjonsstudier med pasienter på dialyse.

Ciprofloksacin

I interaksjonsstudier med friske frivillige, reduserte sevelamerhydroklorid, som inneholder samme virkestoff som Sevelamer Sandoz, biotilgjengeligheten av ciprofloksacin med ca. 50 % når det ble administrert sammen med sevelamerhydroklorid i én enkeltdosestudie. Sevelamer Sandoz bør derfor ikke tas samtidig med ciprofloksacin.

Ciklosporin, mykofenolatmofetil og takrolimus hos transplantasjonspasienter

Reduserte nivåer av ciklosporin, mykofenolatmofetil og takrolimus er rapportert hos transplantasjonspasienter når de samtidig fikk sevelamerhydroklorid, men dette ga ingen kliniske konsekvenser (f.eks. avstøtning av transplantat). Muligheten for interaksjon kan ikke utelukkes, og tett oppfølging av blodkonsentrasjoner av ciklosporin, mykofenolatmofetil og takrolimus bør vurderes under og etter seponering av kombinasjonsbehandling.

Levotyroksin

Svært sjeldne tilfeller av hypotyreoidisme er rapportert hos pasienter som ble behandlet samtidig med sevelamerhydroklorid, som inneholder samme virkestoff som sevelamerkarbonat, og levotyroksin. Tett overvåking av nivået av tyreoidestimulerende hormon (TSH) anbefales derfor hos pasienter som bruker sevelamerkarbonat og levotyroksin.

Antiarytmika og legemidler mot krampeanfall

Pasienter som tok legemidler mot arytmi og legemidler mot krampeanfall, ble utelukket fra kliniske studier. En mulig redusert absorpsjon kan derfor ikke utelukkes. Antiarytmika bør tas minst én time før eller tre timer etter Sevelamer Sandoz, og overvåkning av blodverdier kan vurderes.

Digoksin, warfarin, enalapril eller metoprolol

I interaksjonsstudier med friske frivillige hadde sevelamerhydroklorid, som inneholder samme virkestoff som sevelamerkarbonat, ingen virkning på biotilgjengeligheten til digoksin, warfarin, enalapril eller metoprolol.

Protonpumpehemmere

Etter markedsføring har det blitt rapportert svært sjeldne tilfeller av økte fosfatnivåer hos pasienter som har tatt protonpumpehemmere samtidig med sevelamerkarbonat. Forsiktighet bør utvises ved forskrivning av protonpumpehemmere til pasienter som samtidig blir behandlet med sevelamer. Serumnivået av fosfat bør overvåkes og sevelamer-dosen justeres i henhold til dette.

Biotilgjengelighet

Sevelamer Sandoz absorberes ikke og kan påvirke biotilgjengeligheten til andre legemidler. Ved administrering av et hvilket som helst legemiddel hvor redusert biotilgjengelighet kan ha en klinisk signifikant virkning på sikkerhet eller effekt, bør legemidlet administreres minst én time før eller tre timer etter Sevelamer Sandoz, eller legen bør vurdere å overvåke blodnivåer.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen eller begrensede data på bruk av sevelamer hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist visse reproduksjonstoksiske effekter når sevelamer ble administrert i høye doser til rotter (se pkt. 5.3). Det er også vist at sevelamer reduserer absorpsjonen av flere vitaminer, inkludert folsyre (se pkt. 4.4 og 5.3). Potensiell risiko for mennesker er ukjent. Sevelamer Sandoz skal bare gis til gravide kvinner hvis det er strengt nødvendig, og bare etter en grundig analyse av risiko/nytte-forholdet for både mor og foster.

Amming

Det er ukjent om sevelamer/metabolitter går over i morsmelk. Siden sevelamer ikke absorberes, er det lite sannsynlig at sevelamer skilles ut i morsmelk. Når det vurderes hvorvidt man skal fortsette/avbryte amming eller fortsette/avbryte behandling med Sevelamer Sandoz, bør man ta i betraktning barnets nytte av amming og kvinnens nytte av behandling med Sevelamer Sandoz.

Fertilitet

Det foreligger ingen data om påvirkning av sevelamer på fertilitet hos mennesker. Dyrestudier har vist at sevelamer ikke svekker fertiliteten hos rotter av begge kjønn ved eksponering for en dose som hos mennesker tilsvarer 2 ganger den maksimale kliniske forsøksdosen på 13 g/dag, basert på en sammenligning av relativ kroppsoverflate.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Sevelamerkarbonat har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen **til å** kjøre bil og bruke maskiner

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene ($\geq 5\%$ av pasientene) var alle innenfor gastrointestinale sykdommer i organklassesystemet. De fleste av disse bivirkningene var milde til moderate.

Liste over bivirkninger i tabellform

Sikkerheten til sevelamer (som enten karbonat- eller hydrokloridsalter) er undersøkt i flere kliniske forsøk, som involverte totalt 969 hemodialysepasienter med behandlingsvarighet 4 til 50 uker (724 pasienter behandlet med sevelamerhydroklorid og 245 med sevelamerkarbonat), 97 peritonealdialyse-pasienter, behandlingsvarighet 12 uker (alle behandlet med sevelamerhydroklorid) og 128 pasienter med kronisk nyresykdom som ikke fikk dialyse, med behandlingsvarighet 8 til 12 uker (79 pasienter behandlet med sevelamerhydroklorid og 49 med sevelamerkarbonat).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Bivirkninger som ble rapportert i kliniske studier eller som spontanrapporter etter markedsføring er listet opp etter frekvens i tabellen nedenfor. Rapporteringsfrekvensen klassifiseres som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell over bivirkninger

MedDRA organklasser	Svært vanlige	Vanlige	Svært sjeldne	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet			Hypersensitivitet*	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme, oppkast, øvre abdominalmerter, forstoppelse	Diaré, dyspepsi, flatulens, abdominalmerter		Tarmobstruksjon, ileus/subileus, intestinal perforasjon ¹ , gastrointestinal blødning ^{*1} , intestinal ulcerasjon ^{*1} , gastrointestinal nekrose ^{*1} , kolitt ^{*1} , intestinal masse ^{*1}
Hud- og underhudssykdommer				Kløe, utslett

Undersøkelser				Intestinal krystallavleiring* ¹
---------------	--	--	--	--

**Erfaring etter markedsføring*

¹Se advarsel om inflammatorisk gastrointestinal sykdom i pkt. 4.4.

Pediatrisk populasjon

Generelt er sikkerhetsprofilen hos barn og ungdom (alder 6 til 18 år) lik sikkerhetsprofilen hos voksne.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Sevelamerhydroklorid, som inneholder samme virkestoff som sevelamerkarbonat, har blitt gitt til normale, friske frivillige i doser på opptil 14 gram per dag i åtte dager uten bivirkninger. Til pasienter med kronisk nyresykdom var maksimal gjennomsnittlig daglig dose som ble undersøkt 14,4 gram sevelamerkarbonat i én enkelt daglig dose. Symptomene som er sett ved overdosering, er like bivirkningene listet opp i pkt. 4.8, og omfatter hovedsakelig forstoppelse og andre kjente gastrointestinale lidelser. Egnet symptomatisk behandling bør gis.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Alle andre terapeutiske midler, midler mot hyperkalemi og hyperfosfatemi.

ATC-kode: V03A E02.

Virkningsmekanisme

Sevelamer Sandoz inneholder sevelamer, en ikke-absorberbar, fosfatbindende, tverrbundet polymer, uten metall og kalsium. Sevelamer inneholder flere aminer, adskilt med ett karbon fra polymerskjelettet, og disse blir protonert i magen. Disse protonerte aminene binder negativt ladete ioner som fosfat i tarmen.

Farmakodynamisk effekt

Ved å binde fosfat i mage/tarm-kanalen og senke absorpsjonen, reduserer sevelamer fosfatkonsentrasjonen i serum. Regelmessig kontroll av fosfatnivåene i serum er alltid nødvendig ved administrering av fosfatbindere.

Klinisk effekt og sikkerhet

I to kliniske randomiserte, cross over-studier er det vist at sevelamerkarbonat administrert tre ganger om dagen, i både tablett- og pulverform, har samme terapeutiske virkning som sevelamerhydroklorid, og kontrollerer derfor serumfosfat effektivt hos pasienter med kronisk nyresykdom på hemodialyse.

Den første studien viste at tabletter med sevelamerkarbonat administrert tre ganger daglig tilsvarte tabletter med sevelamerhydroklorid administrert tre ganger daglig hos 79 hemodialysepasienter som ble behandlet over to randomiserte behandlingsperioder på 8 uker (middelverdiene av serumfosfat var $1,5 \pm 0,3$ mmol/l både for sevelamerkarbonat og sevelamerhydroklorid). Den andre studien viste at pulver med sevelamerkarbonat administrert tre ganger daglig tilsvarte tabletter med sevelamerhydroklorid administrert tre ganger daglig hos 31 hyperfosfatemiske hemodialysepasienter (definert som serumfosfatnivåer $\geq 1,78$ mmol/l) over to randomiserte behandlingsperioder på 4 uker (middelverdiene for serumfosfat var $1,6 \pm 0,5$ mmol/l for pulver med sevelamerkarbonat og $1,7 \pm 0,4$ mmol/l for tabletter med sevelamerhydroklorid).

I de kliniske studiene med hemodialysepasienter hadde sevelamer alene ingen samsvarende og klinisk signifikant virkning på serumnivået av intakt paratyreoideahormon (iPTH). I en studie på 12 uker med peritonealdialysepasienter, ble imidlertid tilsvarende iPTH-reduksjon observert sammenlignet med pasienter som fikk kalsiumacetat. Hos pasienter med sekundær hyperparatyreoidisme bør Sevelamer Sandoz brukes som én av flere behandlingsmetoder som kan inkludere kalsiumtilskudd, 1,25-dihydroksy-vitamin D₃ eller en av dets analoger, for å senke nivået av intakt paratyreoideahormon (iPTH).

Det er vist at sevelamer binder gallesyrer *in vitro* og *in vivo* i eksperimentelle dyremodeller. Gallesyrebinding ved bruk av ionebytterharpikser er en veletablert metode for reduksjon av blodkolesterol. I kliniske studier reduserte sevelamer både gjennomsnittlig totalkolesterol og LDL-kolesterol med 15–39 %. Reduksjonen av kolesterol er observert etter 2 ukers behandling og opprettholdes ved langsiktig behandling. Triglyserider, HDL-kolesterol og albuminnivå endret seg ikke etter behandling med sevelamer.

Siden sevelamer binder gallesyrer, kan det virke forstyrrende på absorpsjonen av fettløselige vitaminer som A, D, E og K.

Sevelamer inneholder ikke kalsium og reduserer forekomsten av hyperkalsemiske episoder sammenlignet med pasienter som bare bruker kalsiumbaserte fosfatbindere. Effekten av sevelamer på fosfor og kalsium ble vist opprettholdt gjennom en studie med ett års oppfølging. Denne informasjonen kommer fra studier der sevelamerhydroklorid ble brukt.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av sevelamerkarbonat hos hyperfosfatemiske pediatriske pasienter med kronisk nyresykdom (CKD), ble evaluert i en multisenterstudie med en 2-ukers, randomisert, placebokontrollert fastdose-periode, etterfulgt av en 6-måneders, enkelt-armet, åpen, dosetitreringsperiode. Totalt ble 101 pasienter (6 til 18 år med en variasjon i kroppsoverflateareal fra 0,8 m² til 2,4 m²) randomisert i studien. 49 pasienter fikk sevelamerkarbonat og 51 fikk placebo i løpet av den 2-ukers fastdose-perioden. Deretter fikk alle pasientene sevelamerkarbonat i en 26-ukers dosetitreringsperiode. Studien oppnådde sitt primære endepunkt, noe som betyr at sevelamerkarbonat reduserte fosfor i serum med en gjennomsnittlig forskjell i minste kvadraters metode på -0,90 mg/dl sammenlignet med placebo og sekundære effektendepunkter. Hos pediatriske pasienter med hyperfosfatemi, sekundært til kronisk nyresykdom, reduserte sevelamerkarbonat signifikant fosfornivå i serum sammenlignet med placebo i løpet av en 2-ukers fastdose-periode. Behandlingsresponsen ble opprettholdt hos de pediatriske pasientene som fikk sevelamerkarbonat i løpet av den 6-måneders, åpne dosetitreringsperioden. 27 % av pasientene oppnådde passende fosfornivå i serum i forhold til sin alder ved slutten av behandlingen. Disse andelenes var 23 % og 15 % i undergruppen av pasienter på henholdsvis hemodialyse og peritonealdialyse. Behandlingsresponsen i løpet av den 2-ukers fastdose-perioden ble ikke påvirket av kroppsoverflateareal (BSA), på den annen side ble det ikke observert noen behandlingsrespons hos pediatriske pasienter med kvalifisert fosfornivå på $< 7,0$ mg/dl. De fleste rapporterte bivirkningene som kunne relateres til, eller muligens relateres til, sevelamerkarbonat, var gastrointestinale. Det ble ikke påvist nye risikoer eller sikkerhetssignaler ved bruk av sevelamerkarbonat i løpet av studien.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Det er ikke gjennomført farmakokinetiske studier med sevelamerkarbonat. I en absorpsjonsstudie med friske frivillige er det bekreftet at sevelamerhydroklorid, som inneholder samme virkestoff som sevelamerkarbonat, ikke absorberes fra mage/tarm-kanalen.

I en ettårig klinisk studie ble det ikke sett tegn til akkumulering av sevelamer. Mulighet for absorpsjon og akkumulering av sevelamer under langvarig kronisk behandling (> ett år) kan imidlertid ikke helt utelukkes.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ikke-kliniske data for sevelamer indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitet ved gjentatt dosering eller gentoksisitet.

Karsinogenitetsstudier med sevelamerhydroklorid gitt oralt ble gjennomført på mus (doser på opptil 9 g/kg/dag) og rotter (0,3, 1 eller 3 g/kg/dag). Det var økt forekomst av overgangsepitelpapillom i urinblæren til hannrotter i gruppen med høy dose (tilsvarende dose i mennesker er det dobbelte av maksimal klinisk forsøksdose på 14,4 g). Det ble ikke observert økt forekomst av svulster hos mus (tilsvarende dose i mennesker er 3 ganger maksimal klinisk forsøksdose).

I en *in vitro* cytogenetisk test med stoffskifteaktivering på pattedyr forårsaket sevelamerhydroklorid en statistisk signifikant økning i antall strukturelle kromosomavvik. Sevelamerhydroklorid var ikke mutasjonsfremkallende i Ames' bakteriemutasjonsanalyse.

Hos rotter og hunder reduserte sevelamer absorpsjonen av de fettløselige vitaminene D, E og K (koaguleringsfaktorer) og folsyre.

Svikt i bendannelsen ble observert flere steder i fostre til hunnrotter dosert med sevelamer i middels og høye doser (tilsvarende dose for mennesker er mindre enn maksimal klinisk forsøksdose på 14,4 g). Effektene kan være sekundære til vitamin D-mangel.

Hos drektige kaniner som fikk orale doser av sevelamerhydroklorid via sonde under organogenesen, oppstod det økning i tidlig resorpsjon i høydosegruppen (tilsvarende dose i mennesker er det dobbelte av maksimal klinisk forsøksdose).

Sevelamerhydroklorid svekket ikke fruktbarheten til hann- eller hunnrotter i en diettstudie der hunner ble behandlet fra 14 dager før paring og gjennom drektighetsperioden og hannene ble behandlet i 28 dager før paring. Høyeste dose i denne studien var 4,5 g/kg/dag (tilsvarende dose i mennesker er 2 ganger maksimal klinisk forsøksdose på 13 g/dag basert på en sammenligning av relativ kroppsflate).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Tablettkjerne:

Laktosemonohydrat

Silika, kolloidalt vannfritt

Sinkstearat

Tablettdrasjering:

Hypromellose (E464)

Monoglyserider, diacetylte

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

HDPE-bokser med polypropylenkork. Hver boks inneholder 180, 200 eller 210 tabletter (med eller uten ytterkartong).

Pakninger med 2 bokser som inneholder 180, 200 eller 210 tabletter per boks (2 bokser i ytterkartong).

Pakninger med 3 bokser som inneholder 180, 200 eller 210 tabletter per boks (3 bokser i ytterkartong).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sandoz A/S

Edvard Thomsens Vej 14

2300 København S

Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

14-10304

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/ SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16.01.2015

Dato for siste fornyelse: 12.03.2019

10. OPPDATERINGSDATO

03.02.2021