

11. november 2020

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Sevelamercarbonat "Aurobindo", pulver til oral suspension**

**0. D.SP.NR.**

27343

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sevelamercarbonat "Aurobindo"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver pakke indeholder 2,4 g vandfri sevelamercarbonat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til oral suspension

Råhvidt til gulligt pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Sevelamercarbonat "Aurobindo" er indiceret til kontrol af hyperphosphatæmi hos voksne patienter, som er i hæmodialyse eller peritonealdialyse.

Sevelamercarbonat "Aurobindo" er også indiceret til kontrol af hyperphosphatæmi hos patienter med kronisk nyresygdom, som ikke er i dialyse, men har et indhold af serumphosphat > 1,78 mmol/l.

Sevelamercarbonat "Aurobindo" er indiceret til kontrol af hyperfosfatæmi hos pædiatriske patienter (> 6 år og et legemsoverfladeareal > 0,75 m2) med kronisk nyresygdom.

Sevelamercarbonat "Aurobindo" bør anvendes i forbindelse med flere andre behandlinger, der kan omfatte ekstra tilførsel af calcium, 1,25 - dihydroxy vitamin D3 eller et af dettes analoge stoffer til styring af udviklingen af renal knoglesygdom.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering:

*Startdosis*:

Voksne

Den anbefalede startdosis af sevelamercarbonat for voksne er 2,4 g eller 4,8 g dagligt baseret på kliniske behov og serumphosphatniveau*.* Sevelamercarbonat "Aurobindo" pulver til oral suspension skal tages tre gange dagligt sammen med måltider.

|  |  |
| --- | --- |
| Patientens serumphosphatniveau | Samlet daglig dosis sevelamercarbonat fordelt på 3 måltider |
| 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 efterfølgende titrering, se pkt. "Titrering og vedligeholdelse"

Børn/unge (> 6 år og et legemsoverfladeareal > 0,75 m2)

Den anbefalede startdosis af sevelamercarbonat for børn er mellem 2,4 g eller 4,8 g dagligt baseret på patientens legemsoverfladearealkategori. Sevelamercarbonat "Aurobindo" skal tages tre gange dagligt sammen med måltider eller mellemmåltider.

|  |  |
| --- | --- |
| Legemsoverfladeareal (m2) | Samlet daglig dosis sevelamercarbonat fordelt på 3 måltider/mellemmåltider per dag |
| > 0,75 til < 1,2 | 2,4 g\*\* |
| > 1,2 | 4,8 g\*\* |

\*Plus efterfølgende titrering, se pkt. "Titrering og vedligeholdelse"

Patienter, der tidligere har taget phosphatbindere (baseret på sevelamerhydrochlorid eller calcium), bør indgives Sevelamercarbonat "Aurobindo" på gram til gram basis under overvågning af serumphosphatniveauet for at sikre en optimal daglig dosis.

*Titrering og vedligeholdelse:*

\*Voksne

For voksne patienter serumphosphat skal monitoreres, og dosen af sevelamerscarbonat titreret med 0,8 g forøgelse tre gange daglig (2,4 g/dag) hver 2. – 4. uge, indtil der nås et acceptabelt serum-phosphat-niveau, med jævnlig monitorering derefter.

Patienter, der tager Sevelamercarbonat "Aurobindo", skal overholde den ordinerede diæt.

I klinisk praksis vil behandling kontinuerligt blive baseret på behovet for at kontrollere serumphosphatniveauet, og den daglige dosis forventes gennemsnitligt at ligge på ca. 6 g.

\*\*Børn og unge (> 6 år og et legemsoverfladeareal > 0,75 m2)

For pædiatriske patienter skal serumfosfatniveauet overvåges, og dosen af sevelamercarbonat titreres med forøgelser baseret på patients legemsoverfladeareal tre gange daglig hver 2.-4. uge, indtil et acceptabelt serumfosfatniveau er nået. Serumfosfat koncentrationen skal måles jævnligt herefter.

Pædiatrisk dosis baseret på legemsoverfladeareal (m2)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Legemsoverfladeareal (m2) | Startdosis | Titrering forøgelse/reduktion |
| > 0,75 til < 1,2 | 0,8 g tre gange daglig | Titrer op/ned med 0,4 g tre gange daglig |
| ≥ 1,2 | 1,6 g tre gange daglig | Titrer op/ned med 0,8 g tre gange daglig |

Patienter, der tager sevelamercarbonat, skal overholde den ordinerede diæt.

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre.

Nedsat leverfunktion

Der er ikke udført studier hos patienter med nedsat leverfunktion.

Pædiatrisk population

Virkningen og sikkerheden af Sevelamercarbonat "Aurobindo" for børn under 6 år eller hos børn med en legemsoverfladeareal under 0,75 m2 er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

For pædiatriske patienter med et legemsoverfladeareal < 1,2 m2 bør den orale suspension administreres, da tabletformuleringer ikke er testet i denne population og derfor ikke er hensigtsmæssige til denne population

Administration

Oral anvendelse.

Hver pakke af 2,4 g pulver skal opløses i 60 ml vand inden indgivelse (se pkt. 6.6). Opløsningen skal indtages inden for 30 minutter efter forberedelse. Sevelamercarbonat "Aurobindo" skal tages sammen med mad og ikke på tom mave. Alternativt til vand kan pulveret opblandes i lidt væske eller mad (f.eks. 120 ml/100 gram) og indtages indenfor 30 minutter. Opvarm ikke Sevelamercarbonat "Aurobindo" pulver (f.eks. i mikrobølgeovn) og tilsæt ikke pulveret til opvarmede madvarer eller væsker.

Hvis en dosis på 0,4 g skal administreres, anvendes pakningen med 0,8 g pulver med måleske.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det (de) aktive stof(fer) eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Hypophosphatæmi
* Tarmobstruktion

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Sikkerheden og virkningen af Sevelamercarbonat "Aurobindo" er ikke fastslået hos voksne patienter med kronisk nyresygdom, som ikke er i dialyse med serumphosphat < 1,78 mmol/l. Derfor kan Sevelamercarbonat "Aurobindo" for øjeblikket ikke anbefales til brug hos disse patienter.

Sikkerheden og virkningen af Sevelamercarbonat "Aurobindo" er ikke dokumenteret hos patienter med følgende sygdomme:

* dysfagi
* synkevanskeligheder
* svær gastrointestinal motilitetslidelse inklusive ubehandlet eller alvorlig gastroparese, retention af gastrisk indhold og abnorm eller uregelmæssig afføring
* aktiv inflammatorisk tarmsygdom
* omfattende kirurgi af gastrointestinalkanalen

Behandling af disse patienter med Sevelamercarbonat "Aurobindo" bør først påbegyndes efter en omhyggelig benefit/risk assessment. Hvis behandlingen påbegyndes, skal patienter med disse sygdomme overvåges. Sevelamercarbonat "Aurobindo"-behandling bør revurderes hos patienter, der udvikler alvorlig obstipation eller andre alvorlige gastrointestinale symptomer.

Intestinal obstruktion og ileus/subileus

I meget sjældne tilfælde er intestinal obstruktion og ileus/subileus observeret hos patienter i behandling med sevelamerhydrochlorid (kapsler/tabletter), der indeholder samme aktive fragment som sevelamercarbonat. Obstipation kan være et første symptom. Obstiperede patienter skal overvåges nøje under behandling med Sevelamercarbonat "Aurobindo". Behandling med Sevelamercarbonat "Aurobindo" skal reevalueres for patienter, der udvikler svær obstipation eller andre alvorlige gastrointestinale symptomer.

Fedtopløselige vitaminer og folatmangel

Patienter med kronisk nyresygdom kan udvikle lavt indhold af de fedtopløselige A-, D-, E- og K-vitaminer afhængigt af diæt og sygdommens sværhedsgrad. Det kan ikke udelukkes, at Sevelamercarbonat "Aurobindo" kan binde fedtopløselige vitaminer i indtaget mad. Patienter, der ikke tager vitamintilskud, men får sevelamer, bør A-, D-, E- og K-vitaminindholdet vurderes jævnligt. Det anbefales at give vitamintilskud efter behov. Det anbefales, at patienter med kronisk nyresygdom, der ikke er i dialyse, får D-vitamintilskud (ca. 400 IU naturligt D-vitamin dagligt), hvilket kan være del af et multivitaminpræparat, der tages udover dosen af Sevelamercarbonat "Aurobindo". Det anbefales, at man yderligere overvåger af indholdet af fedtopløselige vitaminer og folinsyre anbefales hos patienter i peritonealdialyse, da indholdet af A-, D-, E- og K-vitamin ikke blev målt i et klinisk studie med sådanne patienter.

Der er p.t. utilstrækkelige data til at udelukke risikoen for folatmangel under langtidsbehandling med Sevelamercarbonat "Aurobindo". Hos patienter, der behandles med sevelamer, men som ikke tager supplerende folinsyre, skal folatniveauet vurderes regelmæssigt.

Hypokalcæmi/hyperkalcæmi

Patienter med kronisk nyresygdom kan udvikle hypokalcæmi eller hypercalcæmi. Sevelamercarbonat "Aurobindo" indeholder ikke kalcium. Serumkalcium skal derfor måles jævnligt, og elementært calcium bør gives som tilskud efter behov.

Metabolisk acidose

Patienter med kronisk nyresygdom kan udvikle metabolisk acidose. Det anbefales derfor, at man som led i god klinisk praksis overvåger serumbikarbonat.

Peritonitis

Patienter i dialyse har en vis risiko for infektion, der er specifik for dialysemodalitet. Peritonitis er en kendt komplikation hos patienter i peritonealdialyse, og i et klinisk studie med sevelamerhydrochlorid blev der rapporteret flere tilfælde af peritonitis i sevelamergruppen end i kontrolgruppen. Patienter i peritonealdialyse skal overvåges nøje for at sikre korrekt brug af aseptisk teknik samt øjeblikkelig genkendelse og håndtering af tegn og symptomer på peritonitis.

Hypothyreoidisme

Nærmere monitorering af patienter med hypothyreose anbefales ved samtidig indgift af sevelamercarbonat og levotryroxin (se pkt. 4.5).

Hyperparathyroidisme

Sevelamercarbonat "Aurobindo" er ikke indiceret til kontrol af hyperparathyroidisme. Hos patienter med sekundær hyperparathyroidisme skal Sevelamercarbonat "Aurobindo" anvendes sammen med flere andre behandlinger, som kan inkludere kalcium som tilskud, 1,25-dihydroxy-vitamin D3 eller et analogpræparat, for at reducere niveauet af intakt paratyroideahormon (iPTH).

Inflammatoriske gastrointestinale sygdomme

Tilfælde af alvorlige inflammatoriske sygdomme i forskellige dele af mave-tarmkanalen (herunder alvorlige komplikationer såsom hæmoragi, perforation, ulceration, nekrose, colitis, og svulst i colon/coecum) forbundet med tilstedeværelsen af sevelamer krystaller er blevet rapporteret (se pkt. 4.8). Inflammatoriske sygdomme kan forsvinde efter seponering af sevelamer. Sevelamercarbonat behandling skal reevalueres hos patienter, som udvikler svære gastrointestinale symptomer.

Hjælpestof

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. pose, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Dialyse

Der er ikke gennemført interaktionsstudier på patienter i dialyse.

Ciprofloxacin

I interaktionsstudier af raske frivillige reducerede sevelamerhydrochlorid, der indeholder samme aktive fragment som Sevelamercarbonat "Aurobindo", biotilgængeligeheden af ciprofloxacin med ca. 50 %, når dette blev indgivet sammen med sevelamerhydrochlorid i et enkeltdosisstudie. Derfor bør Sevelamercarbonat "Aurobindo" ikke tages samtidigt med ciprofloxacin.

Ciclosporin, mycophenolatmofetil og tacrolimus hos transplantationspatienter

Reducerede niveauer af ciclosporin, mycophenolatmofetil og tacrolimus er rapporteret hos transplantationspatienter ved samtidig indgivelse af sevelamerhydrochlorid, uden kliniske konsekvenser (f.eks. rejektion af transplantat). Muligheden for en interaktion kan ikke udelukkes, og blodkoncentrationerne af ciclosporin, mycophenolatmofetil og tacrolimus skal overvåges nøje under anvendelse af disse kombinationer og efter ophør.

Levothyroxin

Meget sjældne tilfælde af hypotyreose er rapporteret hos patienter ved samtidig indgivelse af sevelamerhydrochlorid, der indeholder samme aktive fragment som sevelamercarbonat*,* og levothyroxin. Nøje overvågning af indholdet af thyreoidea-stimulerende hormon (TSH) anbefales derfor hos patienter, der får sevelamercarbonat og levothyroxin.

Anti-arrythmi-lægemidler og lægemidler mod krampeanfald

Patienter, der får anti-arrythmi-lægemidler til kontrol af arrythmier og lægemidler mod krampeanfald til kontrol af krampelidelser, blev udelukket fra de kliniske studier. Derfor kan mulig reduktion i absorption ikke udelukkes. Antiarytmika bør tages mindst én time før eller tre timer efter Sevelamercarbonat "Aurobindo", og blodovervågning kan overvejes.

Digoxin, warfarin, enalapril eller metoprolol

I interaktionsstudier af raske frivillige havde sevelamerhydrochlorid, der indeholder samme aktive fragment som sevelamercarbonat, ingen virkning på biotilgængeligheden af digoxin, warfarin, enalapril eller metoprolol.

Protonpumpehæmmere

Efter markedsføring er der rapporteret om meget sjældne tilfælde af forhøjede fosfatniveauer hos patienter hvor protonpumpehæmmere og sevelamercarbonat er administreret samtidig. Forsigtighed bør udvises ved ordinering af protonpumpe­hæmmere til patienter, der samtidig behandles med Sevelamercarbonat "Aurobindo". Fosfat-serum niveauet bør overvåges, og Sevelamercarbonat "Aurobindo" dosis justeret i overensstemmelse hermed.

Biotilgængelighed

Sevelamercarbonat "Aurobindo" absorberes ikke og kan påvirke biotilgængeligheden af andre lægemidler. Ved indgivelse af et lægemiddel, hvor en reduktion af biotilgængeligheden kan have en klinisk signifikant påvirkning på sikkerheden og virkningen, skal det pågældende lægemiddel indgives mindst en time inden eller tre timer efter Sevelamercarbonat "Aurobindo", eller lægen bør overveje at måle blodkoncentrationerne.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen eller begrænset erfaring med anvendelse af sevelamer til gravide. Dyrestudier har påvist nogen reproduktionstokcisitet, når sevelamer indgives til rotter i høje doser (se pkt. 5.3). Det er også blevet påvist, at sevelamer reducerer absorption af flere vitaminer, inklusive folinsyre (se pkt. 4.4 og 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Sevelamercarbonat "Aurobindo" bør kun anvendes på tvingende indikation til gravide, og kun efter udførelse af en omhyggelig risk-benefit-analyse for både mor og foster.

Amning

Det vides ikke, om sevelamer/metabolitter udskilles i brystmælk hos mennesker. Sevelamers ikke-absorberede egenskaber indikerer, at sevelamer sandsynligvis ikke udskilles i brystmælk. Det bør overvejes, om amning skal fortsætte/stoppes, eller om behandling med Sevelamercarbonat "Aurobindo" skal fortsætte/seponeres, hvor overvejelserne skal omfatte fordelene for barnet ved amning og fordelene for kvinden ved behandling med Sevelamercarbonat "Aurobindo".

Fertilitet

Der er ingen data for sevelamers påvirkning af fertiliteten hos mennesker. Dyrestudier har vist, at sevelamer ikke nedsætter fertiliteten hos hun- eller hanrotter ved udsættelse for en human dosis svarende til 2 gange den maksimale dosis i kliniske studier på 13 g/dag, baseret på en sammenligning af det relative legemsoverfladeareal.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Sevelamer har ingen eller ubetydelig indflydelse på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Oversigt over sikkerhedsprofilen

De hyppigst forekommende (≥ 5 % af patienterne) bivirkninger var alle i systemorganklassen mave-tarm- kanalen. De fleste af disse bivirkningers sværhedsgrad var mild til moderat.

Tabel over bivirkninger

Sikkerheden af sevelamer (som enten carbonat eller hydrochloridsalte) er blevet undersøgt i adskillige kliniske studier, der har involveret i alt 969 hæmodialysepatienter med behandlingsvarigheder på 4 til 50 uger(724 patienter behandlet med sevelamer­hydrochlorid og 245 med sevelamercarbonat), 97 patienter i peritonealdialyse med behandlingsvarighed på 12 uger (alle behandlet med sevelamerhydrochlorid) og 128 patienter med kronisk nyresygdom, der ikke var i dialyse, med behandlings­varigheder på 8 til 12 uger (79 patienter behandlet med sevelamerhydrochlorid og 49 med sevelamercarbonat).

Bivirkninger, som opstod under de kliniske studier, eller som blev spontant indberettet post-marketing, er angivet efter hyppighed i skemaet nedenfor. Rapporteringsfrekvensen klassificeres som meget almindelig (*≥* 1/10), almindelig (*≥* 1/100 til < 1/10), ikke-almindelig ( *≥*1/1.000 til < 1/100), sjælden (*≥* 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000) eller ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| MedDRA Systemorganklasser | Meget almindelig | Almindelig | Meget sjælden | Ikke kendt |
| Immunsystemet |  |  | Overfølsomhed \* |  |
| Mave-tarm-kanalen | Kvalme, opkastning, øvre abdominal­smerter, obstipation | Diaré, dyspepsi, flatulens, abdominal- smerter |  | Intestinal obstruktion, ileus/subileus, tarmperforation1, gastrointestinal hæmoragi\*1, intestinal ulceration\*1, gastrointestinal nekrose\*1, colitis\*1, intestinal svulst\*1 |
| Hud og subkutane væv |  |  |  | Pruritus, udslæt |
| Undersøgelser |  |  |  | Krystalaflejring i tarmene\*1 |

\*post-marketing erfaring

1 Se advarsel vedr. inflammatoriske gastrointesinale sygdomme pkt. 4.4

Pædiatrisk population

Generelt stemmer sikkerhedsprofilen for børn og unge (6 til 18 år) overens med sikkerhedsprofilen for voksne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Sevelamerhydrochlorid, der indeholder samme aktive fragment som sevelamercarbonat, er blevet indgivet til normale, raske frivillige i doser på op til 14 gram dagligt i otte dage uden bivirkninger. Hos patienter med kronisk nyresygdom var den maksimale, gennemsnitlige, daglige dosis, der er undersøgt, 14,4 gram sevelamercarbonat som enkeltdosis.

Symptomer observeret i tilfælde af overdosering ligner de bivirkninger, der er anført i pkt. 4.8 herunder primært obstipation og andre kendte gastrointestinale sygdomme.

Der bør gives passende symptomatisk behandling.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: V 03 AE 02. Alle andre terapeutiske produkter, lægemidler til behandling af hyperkaliæmi og hyperphosphatæmi.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Sevelamercarbonat "Aurobindo" indeholder sevelamer, en ikke-absorberbar phosphatbindende crosslinked polymer uden metal og kalcium. Sevelamer indeholder adskillige aminer adskilt af et karbon fra polymerens backbone, som protoneres i maven. Disse protonerede aminer binder negativt ladede ioner, som f.eks. phosphat fra maden, i tarmen.

Farmakodynamisk virkning

Ved at binde phosphat i gastrointestinalkanalen og reducere absorption reducerer sevelamer phosphatkoncentrationen i serum. Jævnlig måling af serumphosphat er altid nødvendig ved indgivelse af phosphatbindere.

Klinisk virkning og sikkerhed

I to randomiserede, kliniske overkrydsningsstudier har sevelamercarbonat, indgivet i såvel tablet- som pulverform tre gange dagligt vist sig at være terapeutisk ækvivalent med sevelamerhydrochlorid og derfor effektivt til kontrol af serumphosphat hos patieter med kronisk nyresygdom (CKD) i hæmodialyse.

Det første studie påviste, at sevelamercarbonattabletter doseret tre gange dagligt var ækvivalent med sevelamerhydrochloridtabletter doseret tre gange dagligt hos 79 hæmodialyse-patienter behandlet over to 8-ugers randomiserede behandlingsperioder (gennemsnitlig serum-phosphat tidsvægtede gennemsnit var 1,5 ± 0,3 mmol/l for både sevelamercarbonat og sevelamerhydrochlorid). Det andet studie påviste, at sevelamercarbonatpulver doseret tre gange dagligt var ækvivalent med sevelamer­hydrochloridtabletter doseret tre gange dagligt hos 31 hyperphosphatæmiske (defineret som serum-phosphat-niveauer ≥ 1,78 mmol/l) hæmodialyse-patienter over to 4-ugers randomiserede behandlingsperioder (gennemsnitlig serum-phosphat tidsvægtede gennemsnit var 1,6 ± 0,5 mmol/l for sevelamercarbonatpulver og 1,7 ± 0,4 mmol/l for sevelamerhydrochloridtabletter).

I kliniske studier med hæmodialysepatienter havde sevelamer alene ikke nogen vedvarende og klinisk signifikant virkning på intakt paratyroideahormon (iPTH) i serum. Men i et 12 uger langt studie med peritonealdialysepatienter sås lignende reduktioner af iPTH i sammenligning med patienter, der fik kalciumacetat. Hos patienter med sekundær hyperparathyroidisme skal Sevelamercarbonat "Aurobindo" anvendes sammen med flere andre behandlinger, som kan inkludere kalcium som tilskud, 1,25-dihydroxy-vitamin D3 eller et analogpræparat, for at reducere niveauet af intakt paratyroideahormon (iPTH).

I dyrestudier er det blevet påvist, at sevelamer binder galdesyrer *in vitro* og *in vivo* i dyreforsøg. Galdesyrebinding vha. ionbytterresiner er en dokumenteret metode til reduktion af blodkolesterol. I kliniske studier med sevelamer reduceredes det gennemsnitlige total-kolesterol og LDL-kolesterol med 15-39 %. Reduktionen af kolesterol er blevet observeret efter behandling i 2 uger og vedligeholdt med langtidsbehandling. Triglycerider, HDL-kolesterol og albumin forandredes ikke efter behandling med sevelamer.

Eftersom sevelamer binder galdesyrer, kan det interferere med absorption af fedtopløselige vitaminer såsom A, D, E og K.

Sevelamer indeholder ikke kalcium og reducerer incidensen af episoder med hyperkalcæmi sammenlignet med patienter, der kun tager kalciumbaserede phosphatbindere. Gennem et studie med et-års follow-up er det påvist, at virkningen af sevelamer på phosphat og kalcium kan vedligeholdes. Denne information stammer fra studier, i hvilke sevelamerhydrochlorid blev anvendt.

Pædiatrisk population

Sikkerheden og effekten af sevelamercarbonat hos hyperfosfatemiske pædiatriske patienter med kronisk nyresygdom blev evalueret i et multicenterstudie med en 2-ugers randomiseret, placebo-kontrolleret, fast dosisperiode (FDP) efterfulgt af en 6 måneders enkelt-arm, åben, dosistitreringsperiode (DTP). I alt blev 101 patienter (6 til 18 år med et legemsoverfladearealinterval på 0,8 m2 til 2,4 m2) randomiseret i studiet. 49 patienter fik sevelamercarbonat og 51 fik placebo i løbet af de 2-ugers FDP. Derefter fik alle patienter sevelamercarbonat i 26-ugers DTP. Studiet nåede sit primære endepunkt, da sevelamercarbonat reducerede serumfosfat med en mindste kvadrater gennemsnitlig forskel på -0,90 mg/dL sammenlignet med placebo og sekundære effektmål. Hos pædiatriske patienter med hyperfosfatæmi sekundært til kronisk nyresygdom reducerede sevelamercarbonat signifikant serumfosfatniveauet sammenlignet med placebo i løbet af en 2-ugers FDP. Behandlingsresponset blev opretholdt hos de pædiatriske patienter, der fik sevelamercarbonat i løbet af den 6-måneder åbne DTP. 27 % af pædiatriske patienter nåede deres aldersrelaterede serumfosfatniveau ved behandlingens afslutning. Disse tal var 23 % og 15 % i undergrupperne af patienter i henholdsvis hæmodialyse og peritonealdialyse. Behandlingsresponset i den 2-ugers FDP blev ikke påvirket af legemsoverfladeareal, derimod blev der ikke observeret behandlingsrespons hos pædiatriske patienter med kvalificerende fosfatniveauer < 7,0 mg/dL. De fleste bivirkninger rapporteret som relateret eller eventuelt relateret til sevelamercarbonat var af gastrointestinal karakter. Der blev ikke identificeret nye risici eller sikkerhedssignaler ved brug af sevelamercarbonat under studiet.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Der er ikke udført farmakokinetiske studier med sevelamercarbonat. Sevelamerhydrochlorid, der indeholder samme aktive fragment som sevelamercarbonat, absorberes ikke fra gastrointestinalkanalen, hvilket er bekræftet i et absorptionsstudie med raske frivillige.

I et et-årigt klinisk studie blev der ikke set tegn på akkumulering af sevelamer. Imidlertid kan den potentielle absorption og akkumulering af sevelamer under langvarig kronisk behandling (> et år) ikke udelukkes fuldstændigt.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Ikke-kliniske data med sevelamer viser ingen særlig risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser eller genotoksicitet.

Karcinogenicitetsstudier med oral sevelamerhydrochlorid blev udført med mus (doser på op til 9 g/kg/dag) og rotter (0,3, 1 eller 3 g/kg/dag). Der var en øget incidens af transitionalcellepapillom i urinblæren hos hanrotter i den gruppe, der fik den høje dosis (tilsvarende dosis for mennesker er dobbelt den maksimale dosis på 14,4 g i det kliniske studie). Der blev ikke observeret øget incidens af tumorer hos mus (tilsvarende dosis for mennesker er 3 gange den maksimale dosis i det kliniske studie).

I en mammal in vitro-cytogenetisk test med metabolisk aktivering forårsagede sevelamerhydrochlorid en statistisk signifikant øgning i antallet af strukturelle kromosomafvigelser. Sevelamerhydrochlorid var ikke mutagen i Ames bakterielle mutationsanalyse.

Sevelamer reducerede absorption af de fedtopløselige D-, E- og K-vitaminer (koagulationsfaktorer) og folinsyre hos rotter og hunde.

Deficitter i skeletal ossifikation blev observeret adskillige steder i hunrottefostre, som fik sevelamer i middelstore og høje doser (tilsvarende dosis for mennesker var mindre end den maksimale dosis på 14,4 g i det kliniske studie). Virkningerne kan være sekundære i forhold til D-vitamindepletering.

Hos drægtige kaniner, der fik oral administration af sevelamerhydrochlorid via sondeernæring under organogenese, forekom en øgning af tidlig absorption i højdosisgruppen (tilsvarende dosis for mennesker var dobbelt den maksimale dosis i det kliniske studie).

Sevelamerhydrochlorid hæmmede ikke fertiliteten hos han- eller hunrotter i et diætadministrationsstudie, hvor behandling af hunrotterne varede fra 14 dage inden parring og hele gestationen, og hanrotterne blev behandlet i 28 dage inden parring. Den højeste dosis i dette studie var 4,5 g/kg/dg (tilsvarende dosis for mennesker var 2 gange den maksimale dosis på 13 g/dag baseret på en sammenligning af det relative legemsoverfladeareal).

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Mikrokrystallinsk cellulose

Carmellosenatrium

Sucralose

Citronaroma

Orangearoma

Gul jernoxid (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

Den restituerede suspension skal indgives inden for 30 minutter efter restituering.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

PET/Al/LDPE foliepakke. Hver pakke indeholder 2,4 g vandfri sevelamercarbonat. Hver karton indeholder 60 eller 90 pakker.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Pulveret skal opløses i 60 ml vand pr. pakke inden indgivelse. Pulveret er råhvidt til gulligt og har citrussmag. Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Aurobindo Pharma (Malta) Limited

Vault 14, Level 2, Valletta Waterfront

Floriana FRN 1913

Malta

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

58574

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

22. maj 2014

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

11. november 2020