

30. maj 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Sevelamercarbonat "Viatris Pharma", pulver til oral suspension**

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

29912

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Sevelamercarbonat "Viatris Pharma"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Et brev indeholder 2,4 g sevelamercarbonat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til oral suspension

Offwhite til gult pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

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

Sevelamercarbonat "Viatris Pharma" er også indiceret til kontrol af hyperphosphatæmi hos voksne patienter med kronisk nyresygdom (CKD, *Chronic Kidney Disease*), som ikke er i dialyse, men har et indhold af serumphosphat > 1,78 mmol/l.

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

Sevelamercarbonat "Viatris Pharma" 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 administration**

**Dosering**

**Startdosis**

Voksne

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

|  |  |
| --- | --- |
| Legemsoverfladeareal (m2) | Samlet daglig dosis sevelamercarbonat fordelt på 3 måltider/mellemmåltider |
| > 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 "Viatris Pharma" på gram til gram basis under overvågning af serumphosphatniveauet for at sikre en optimal daglig dosis.

**Titrering og vedligeholdelse**

\* Voksne

For voksne patienter skal serumfosfattniveauet overvåges, og dosen af sevelamercarbonat titreretmed 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.

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

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

For pædiatriske patienter skal serumfosfattniveauet overvåges, og dosen af sevelamercarbonat titreres med forøgelser baseret på patientens legemsoverfladeareal tre gange daglig hver 2.-4. uge, indtil et acceptabelt serumfosfatniveau er nået. Serumfosfat 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 med patienter med nedsat leverfunktion.

*Pædiatrisk population*

Virkning og sikkerhed af Sevelamercarbonat "Viatris Pharma" er ikke klarlagt hos børn under 6 år eller hos børn med et legemsoverfladeareal under 0,75 m2. 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 hensigtsmæssige til denne population.

**Administration**Oral anvendelse.

Hver pakke med 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 "Viatris Pharma" skal tages sammen med mad og ikke på tom mave.

Som et alternativ til vand kan pulveret forblandes med en lille mængde drikkevare eller mad (f.eks. 100 g/120 ml) og forbruges inden for 30 minutter. Opvarm ikke pulveret (f.eks. mikrobølgeovn) eller tilsæt til opvarmede fødevarer 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 aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt 6.1.
* Hypophosphatæmi
* Tarmobstruktion

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

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

Sikkerheden og virkningen af sevelamercarbonat er ikke klarlagt 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 "Viatris Pharma" bør først påbegyndes efter en omhyggelig benefit/risk assessment. Hvis behandlingen påbegyndes, skal patienter med disse lidelser overvåges. Behandling med Sevelamercarbonat "Viatris Pharma" 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 "Viatris Pharma". Behandlingen 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 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 daglig), hvilket kan være del af et multivitaminpræparat, der tages udover dosen af sevelamercarbonat. 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. 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 indeholder ikke calcium. Serumcalcium skal derfor måles jævnligt, og elementært calcium bør gives som tilskud efter behov.

Metabolisk acidose

Patienter med kronisk nyresygdom (CKD) 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 er ikke indiceret til kontrol af hyperparathyroidisme. Hos patienter med sekundær hyperparathyroidisme skal sevelamercarbonat anvendes sammen med flere andre behandlinger, som kan inkludere calcium 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.Sevelamercarbonatbehandling skal reevalueres hos patienter, som udvikler svære gastrointestinale symptomer.

Hjælpestoffer

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

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

Dialyse

Der er ikke gennemført interaktionsstudier hos patienter i dialyse.

Ciprofloxacin

I interaktionsstudier af raske forsøgspersoner reducerede sevelamerhydrochlorid, der indeholder samme aktive fragment som sevelamercarbonat, biotilgængeligeheden af ciprofloxacin med ca. 50 %, når dette blev indgivet sammen med sevelamerhydrochlorid i et enkeltdosisstudie. Derfor bør sevelamercarbonat 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 overvågges 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.

Antiarytmika og lægemidler mod krampeanfald

Patienter, der får antiarytmika til kontrol af arytmi og lægemidler mod krampeanfald til kontrol af krampelidelser, blev udelukket fra de kliniske studier. Derfor kan det ikke udelukkes, at absorptionen muligvis reduceres. Antiarytmika bør tages mindst en time før eller tre timer efter Sevelamercarbonat "Viatris Pharma", og monitorering af blodværdier bør overvejes.

Digoxin, warfarin, enalapril eller metoprolol

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

Protonpumpehæmmere

Efter markedsføring er der rapporteret om meget sjældne tilfælde af forhøjede phosphatniveauer hos patienter, hvor protonpumpehæmmere og sevelamercarbonat er administreret samtidig. Der skal udvises forsigtighed ved ordination af en protonpumpe­hæmmer til patienter, der samtidigt behandles med Sevelamercarbonat "Viatris Pharma". Serumphosphat-niveauet bør monitoreres, og dosis af Sevelamercarbonat "Viatris Pharma" bør justeres i overensstemmelse hermed.

Biotilgængelighed

Sevelamercarbonat 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, eller lægen bør overveje at måle blodkoncentrationerne.

**4.6 Fertilitet, 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 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 ikkeabsorberede egenskaber indikerer, at sevelamer sandsynligvis ikke udskilles i brystmælk. Det bør overvejes, om amning skal fortsætte/stoppes, eller om behandling med sevelamercarbonat skal fortsætte/seponeres, hvor overvejelserne skal omfatte fordelene for barnet ved amning og fordelene for kvinden ved behandling med sevelamercarbonat.

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 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og 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-tarmkanalen. 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. Rapporteringshyppigheden 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  Systemorganklasse | Meget almindelig | Almindelig | Meget sjælden | Ikke kendt |
| Immunsystemet |  |  | Overfølsomhed \* |  |
| Mave-tarm-kanalen | Kvalme, opkastning, øvre abdominalsmerter, obstipation | Diaré, dyspepsi, flatulens, abdominalsmerter |  | 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 vedrørende inflammatoriske gastrointestinale sygdomme i pkt. 4.4.*

Pædiatrisk population

Generelt stemmer bivirkningsprofilen for børn og unge (6 til 18 år) overens med bivirkningsprofilen 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

**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 daglig 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 lidelser.

Der bør gives passende symptomatisk behandling.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lægemidler til behandling af hyperkaliæmi og hyperfosfatæmi, ATC-kode: V03AE02.

Virkningsmekanisme

Sevelamercarbonat "Viatris Pharma" indeholder sevelamer, en ikke-absorberbar phosphatbindende krydsbunden polymer uden metal og calcium. Sevelamer indeholder adskillige aminer adskilt af et karbon fra polymerens hovedkæde, 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 mave-tarm-kanalen 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 cross-over studier har sevelamercarbonat, indgivet i såvel tablet- som pulverform tre gange daglig vist sig at være terapeutisk ækvivalent med sevelamerhydrochlorid og derfor effektivt til kontrol af serumphosphat hos patienter med kronisk nyresygdom (CKD) i hæmodialyse.

Det første studie påviste, at sevelamercarbonattabletter doseret tre gange daglig var ækvivalent med sevelamerhydrochloridtabletter doseret tre gange daglig 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 daglig var ækvivalent med sevelamerhydro­chlorid­tabletter doseret tre gange daglig 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 iPTH. I et 12 ugers studie med peritonealdialysepatienter sås dog lignende reduktioner af iPTH sammenlignet med patienter, der fik calciumacetat. Hos patienter med sekundær hyperparathyroidisme skal sevelamercarbonat anvendes sammen med flere andre behandlinger, som kan inkludere calcium som tilskud, 1,25-dihydroxy-vitamin D3 eller et analogpræparat, for at reducere niveauet af iPTH.

I eksperimentelle dyremodeller er det blevet påvist, at sevelamer binder galdesyrer *in vitro* og *in vivo*.

Galdesyrebinding vha. ionbytterresiner er en dokumenteret metode til reduktion af kolesterol i blodet. 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 calcium og reducerer incidensen af episoder med hypercalcæmi sammenlignet med patienter, der kun tager calciumbaserede phosphatbindere. Gennem et studie med et-års follow-up er det påvist, at virkningen af sevelamer på phosphat og calcium kan vedligeholdes. Denne information stammer fra studier, i hvilke sevelamerhydrochlorid blev anvendt.

Pædiatrisk population

Sikkerheden og effekten af sevelamercarbonat hos hyperfosfatæmiske børn med kronisk nyresygdom blev evalueret i et multicenterstudie med en 2-ugers randomiseret, placebo-kontrolleret, fast dosisperiode efterfulgt af en 6 måneders enkelt-arm, åben dosistitreringsperiode. I alt blev 101 patienter (6 til 18 år med et legemsoverfladeareal-interval på 0,8 m2 til 2,4 m2) randomiseret i studiet. 49 patienter fik sevelamercarbonat, og 51 fik placebo i løbet af den 2-ugers faste dosisperiode. Derefter fik alle patienter sevelamercarbonat i den 26-ugers dosistitreringsperiode. Studiet nåede sit primære endepunkt, hvilket betyder, at sevelamercarbonat reducerede serumphosphat med en mindste kvadraters gennemsnitlig forskel på -0,90 mg/dl sammenlignet med placebo, og sekundære effektendemål. Hos pædiatriske patienter med hyperfosfatæmi sekundært til kronisk nyresygdom reducerede sevelamercarbonat signifikant serumfosfatniveauet sammenlignet med placebo i løbet af en 2-ugers fast dosisperiode. Behandlingsresponset blev opretholdt hos de pædiatriske patienter, der fik sevelamercarbonat i løbet af den 6-måneders åbne dosistitreringsperiode. 27 % af de pædiatriske patienter nåede deres aldersrelaterede serumfosfatniveau ved behandlingens afslutning. Disse tal var 23 % og 15 % i undergrupperne af patienter på henholdsvis hæmodialyse og peritonealdialyse. Behandlingsresponset i den 2-ugers faste dosisperiode 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 gastrointestinale i naturen. 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 Non-kliniske 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/dag (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

Appelsinaroma

Gul jernoxid (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

Den rekonstituerede suspension skal administreres inden for 30 minutter efter rekonstituering.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Brev af polyethylenterepthalat, lavdensitets polyethylen og aluminiumfolielaminat, i æske.

Et brev indeholder 2,4 g sevelamercarbonat.

Pakningsstørrelser: 60 og 90 breve.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Pulveret skal opslæmmes i 60 ml vand pr. brev før administration.

Pulveret til suspension er offwhite til gult med smag af citrusfrugter.

Pulveret kan også forblandes med kold drik eller uopvarmet mad (se pkt. 4.2). Pulveret bør ikke opvarmes (f.eks. mikrobølgeovn).

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Viatris Limited

Damastown Industrial Park

Mulhuddart

Dublin 15, Dublin

Irland

**Repræsentant**

Viatris ApS

Borupvang 1

2750 Ballerup

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

56454

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

8. maj 2017

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

30. maj 2024