

6. juli 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Sevelamercarbonat "Zentiva", filmovertrukne tabletter**

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

 27342

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Sevelamercarbonat "Zentiva"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 800 mg sevelamercarbonat.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukket tablet indeholder 286,25 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Filmovertrukne tabletter

 Ovale, hvide til råhvide, filmovertrukne tabletter (20×7 mm) uden delekærv. Tabletterne er præget med ’SVL’ på den ene side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Sevelamercarbonat "Zentiva" er indiceret til kontrol af hyperfosfatæmi hos voksne patienter, der er i hæmodialyse eller peritonealdialyse.

 Sevelamercarbonat "Zentiva" er også indiceret til kontrol af hyperfosfatæmi hos voksne patienter med kronisk nyresygdom, som ikke er i dialyse, men har et indhold af serumfosfat ≥ 1,78 mmol/l.

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

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

**Dosering**

Startdosis

Den anbefalede startdosis af sevelamercarbonat er 2,4 g eller 4,8 g daglig baseret på det kliniske behov og serumfosfatniveau. Sevelamercarbonat "Zentiva" skal tages 3 gange daglig sammen med måltider.

|  |  |
| --- | --- |
| Patientens serumfosfatniveau | 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 afsnittet "Titrering og vedligeholdelse".

 Patienter, der tidligere har taget fosfatbindere (sevelamerhydrochlorid eller kalcium­baserede), bør indgives Sevelamercarbonat "Zentiva" på gram-til-gram-basis under overvågning af serumfosfatniveauet for at sikre en optimal daglig dosis.

Titrering og vedligeholdelse

Serumfosfatniveauet skal overvåges, og dosen af sevelamercarbonat titreres med 0,8 g forøgelse tre gange daglig (2,4 g/dag) hver 2.-4. uge, indtil et acceptabelt serumfosfat­niveau er nået. Serumfosfat skal måles jævnligt herefter.

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

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

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 "Zentiva" for børn under 6 år eller hos børn med en legemsoverfladeareal under 0,75 m2 er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Virkningen og sikkerheden af Sevelamercarbonat "Zentiva" for børn over 6 år med en legemsoverfladeareal over 0,75 m2 er klarlagt. Tilgængelige data er beskrevet i pkt. 5.1.

Den orale suspension bør administreres til pædiatriske patienter, da tabletformuleringer ikke er hensigtsmæssige til denne population.

**Administration**

Oral anvendelse.

Tabletterne skal synkes hele og må ikke knuses, tygges eller brækkes i stykker inden indgivelse. Sevelamercarbonat "Zentiva" skal tages sammen med mad og ikke på tom mave.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Hypofosfatæmi
* Tarmobstruktion.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

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

 Sikkerheden og virkningen af sevelamercarbonat er ikke dokumenteret hos patienter med følgende sygdomme:

* dysfagi
* synkevanskeligheder
* svær gastrointestinal motilitetsforstyrrelse, herunder 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 "Zentiva" bør først påbegyndes efter en omhyggelig benefit/risk assessment. Hvis behandlingen påbegyndes, skal patienter med disse sygdomme overvåges. Sevelamercarbonat "Zentiva" 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 det første symptom. Obstiperede patienter skal overvåges nøje under behandling med Sevelamercarbonat "Zentiva". 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. Hos 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 ud over dosen af sevelamercarbonat. Det anbefales yderligere at overvåge niveauet af fedtopløselige vitaminer og folinsyre hos patienter i peritoneal­dialyse, da indholdet af A-, D-, E- og K-vitamin ikke blev målt i et klinisk forsøg 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 hyperkalcæmi. Sevelamercarbonat indeholder ikke calcium. Serumcalcium 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 serumbicarbonat.

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 forsøg 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.

Problemer med at sluge eller få tabletter i den gale hals

Der er i ikke almindelige tilfælde rapporteret, at patienter har haft svært ved at sluge Sevelamercarbonat "Zentiva"-tabletten. Mange af disse tilfælde har involveret patienter med andre lidelser, bl.a. synkeforstyrrelser eller esophagus-abnormiteter. Korrekt synkeevne bør kontrolleres omhyggeligt hos patienter med følgesygdomme. Brugen af sevelamercarbonat pulver til patienter, som tidligere har haft problemer med at sluge tabletter, bør overvejes.

Hypothyreoidisme

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

Hyperparathyreoidisme

Sevelamercarbonat er ikke indiceret til kontrol af hyperparathyreoidisme. Hos patienter med sekundær hyperparathyreoidisme bør sevelamercarbonat anvendes sammen med flere andre behandlinger, som kan inkludere calcium som tilskud, 1,25-dihydroxyvitamin D3 eller et analogpræparat, for at reducere niveauet af intakt parathyreoideahormon (iPTH).

Inflammatoriske, gastrointestinale sygdomme

Tilfælde af alvorlige inflammatoriske sygdomme i forskellige dele af mave-tarm-kanalen (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.

Hjælpestoffer

Sevelamercarbonat "Zentiva" indeholder lactose monohydrat. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

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

Dialyse

Der er ikke gennemført interaktionsundersøgelser på patienter i dialyse.

Ciprofloxacin

I interaktionsundersøgelser af raske frivillige reducerede sevelamerhydrochlorid, der indeholder samme aktive fragment som sevelamercarbonat, biotilgænge­ligheden af ciprofloxacin med cirka 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 (dvs. 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 hypothyreose er rapporteret hos patienter ved samtidig indgivelse af sevelamerhydrochlorid, der indeholder samme aktive fragment som sevelamercarbonat, og levothyroxin. Nøje overvågning af thyroideastimulerende hormon (TSH) anbefales derfor hos patienter, der får sevelamercarbonat og levothyroxin.

Anti-arrythmi-lægemidler og lægemidler mod krampeanfald

Patienter, der fik antiarytmika til kontrol af arytmier og lægemidler mod krampeanfald til kontrol af krampelidelser, blev udelukket fra de kliniske forsøg. Derfor kan mulig reduktion i absorption ikke udelukkes. Antiarytmika bør tages mindst én time før eller tre timer efter Sevelamercarbonat "Zentiva", og blodovervågning kan overvejes.

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 "Zentiva". Fosfat-serum niveauet bør overvåges og Sevelamercarbonat "Zentiva" dosis 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 indvirkning på sikkerheden eller virkningen, skal det pågældende lægemiddel indgives mindst en time inden eller tre timer efter sevelamercarbonat, eller lægen bør overveje at måle blodkoncentrationerne.

Digoxin, warfarin, enalapril eller metoprolol

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

**4.6 Graviditet og amning**

 Graviditet

 Der er ingen eller begrænset erfaring med anvendelse af sevelamer til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist nogen reproduktionstoksicitet, når sevelamer indgives til rotter i høje doser (se pkt. 5.3). Det er også blevet påvist, at sevelamer reducerer absorptionen 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 ikke-absorberede 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. Dyreforsøg 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 forsøg, 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).

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

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), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **MedDRA Systemorganklasser** | **Meget almindelig** | **Almindelig** | **Meget sjælden** | **Ikke kendt** |
| Immunsystemet |  |  | Overfølsom-hed\* |  |
| 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 vedrørende inflammatoriske gastrointesinale sygdomme i 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

**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 blev undersøgt, 14,4 gram sevelamercarbonat som en daglig 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 hyperfosfatæmi.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

 Virkningsmekanisme

Sevelamercarbonat "Zentiva" indeholder sevelamer, en ikke-absorberbar fosfatbindende krydsbundet polymer uden metal eller calcium. Sevelamer indeholder adskillige aminer adskilt af et kulstof fra polymerens backbone (hovedkæde), som protoneres i maven. Disse protonerede aminer binder negativt ladede ioner, som f.eks. fosfat fra maden, i tarmen.

 Farmakodynamisk virkning

Ved at binde fosfat i gastrointestinalkanalen og reducere absorption reducerer sevelamer fosfatkoncentrationen i serum. Jævnlig måling af serumfosfat er altid nødvendig ved indgivelse af fosfatbindere.

Klinisk virkning og sikkerhed

 I to randomiserede, kliniske overkrydsningsstudier 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 serumfosfat hos CKD-patienter i hæmodialyse.

 Den første undersøgelse påviste, at sevelamercarbonattabletter doseret tre gange daglig var ækvivalent med sevelamerhydrochloridtabletter doseret tre gange daglig hos 79 hæmodialysepatienter behandlet over to 8-ugers randomiserede behandlingsperioder (de tidsvægtede gennemsnitlige serumfosfatmiddelværdier var 1,5 ± 0,3 mmol/l for både sevelamercarbonat og sevelamerhydrochlorid). Den anden undersøgelse påviste, at sevelamercarbonatpulver doseret tre gange daglig var ækvivalent med sevelamer­hydrochloridtabletter doseret tre gange daglig hos 31 hyperfosfatæmiske (defineret som serumfosfatniveauer ≥ 1,78 mmol/l) hæmodialysepatienter over to 4-ugers randomiserede behandlingsperioder (de tidsvægtede gennemsnitlige serumfosfat­middelværdier var 1,6 ± 0,5 mmol for sevelamercarbonatpulver og 1,7 ± 0,4 mmol/l for sevelamerhydrochlorid­tabletter).

 I de kliniske forsøg 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 kalciumacetat. Hos patienter med sekundær hyperparathyreoidisme skal sevelamercarbonat anvendes sammen med flere andre behandlinger, som kan inkludere kalcium som tilskud, 1,25-dihydroxyvitamin 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 forsøg med sevelamer reduceredes det gennemsnitlige totalkolesterol og LDL-kolesterol med 15-39 %.

 Reduktionen af kolesterol er blevet observeret efter 2 ugers behandling og vedligeholdt med langtidsbehandling. Triglycerider, HDL-kolesterol og albuminkoncentrationerne forandredes ikke efter behandling med sevelamer.

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

 Sevelamer indeholder ikke calcium og reducerer incidensen af episoder med hyperkalcæmi sammenlignet med patienter, der kun tager calciumbaserede fosfatbindere. Gennem et forsøg med et års opfølgning blev der påvist vedligeholdelse af virkningen af sevelamer på fosfat og calcium. Denne information stammer fra forsøg, 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 forsøg med sevelamercarbonat. Sevelamerhydrochlorid, der indeholder samme aktive fragment som sevelamercarbonat, absorberes ikke fra gastrointestinalkanalen, hvilket er bekræftet i et absorptionsforsøg 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**

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

 Karcinogenicitetsforsøg 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 forsøg). Der blev ikke observeret øget incidens af tumorer hos mus (tilsvarende dosis for mennesker er 3 gange den maksimale dosis i det kliniske forsøg).

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

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

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

 Hos drægtige kaniner, der fik oral administration af sevelamerhydrochlorid via sondeernæring under organogenesen, forekom en øgning af tidlige resorptioner i højdosisgruppen (tilsvarende dosis for mennesker er dobbelt den maksimale dosis i det kliniske studie).

 Sevelamerhydrochlorid hæmmede ikke fertiliteten hos han- eller hunrotter i et diætadministrationsforsøg, 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 forsøg var 4,5 g/kg/dag (tilsvarende dosis for mennesker er 2 gange den maksimale dosis på 13 g/dag, der blev anvendt i de kliniske studier, baseret på en sammenligning af det relative legemsoverfladeareal).

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Lactosemonohydrat

Silica, kolloid vandfri

Zinkstearat

Filmovertræk

Hypromellose (E464)
Diacetyleret monoglycerid

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

HDPE-beholder med polypropylenlåg samt et tørremiddel.

Pakningsstørrelser

180, 200 og 210 stk. (med eller uden ydre pakning).

Multipakning indeholdende to beholdere med 180, 200 eller 210 stk. pr. beholder (to beholdere i en ydre pakning).

Multipakning indeholdende tre beholdere med 180, 200 eller 210 stk. pr. beholder (tre beholdere i en ydre pakning).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

 Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Zentiva, k.s.

U kabelovny 130

102 37 Praha 10 - Dolní Měcholupy

Tjekkiet

**Repræsentant**

Zentiva Denmark ApS

Høffingsvej 34

2500 Valby

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 47184

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 22. maj 2014

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 6. juli 2022