

1. LEGEMIDLETS NAVN

Sevelamer Mylan 800 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 800 mg sevelamerkarbonat.

Hjelpestoff med kjent effekt: Hver filmdrasjerte tablett inneholder 286,25 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Ovale, hvite til off-white filmdrasjerte tabletter (ca. 20 mm lange og 7 mm brede) uten delestrek. Tablettene er preget med "SVL" på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Sevelamer Mylan er indisert for behandling av hyperfosfatemi hos voksne pasienter som får hemodialyse eller peritoneal dialyse.

Sevelamer Mylan er også indisert for behandling av hyperfosfatemi hos voksne pasienter med kronisk nyresykdom som ikke får dialyse og med serumfosfor $\geq 1,78$ mmol/liter.

Sevelamer Mylan bør brukes som én av flere behandlingsmetoder, som kan inkludere kalsiumtilskudd, 1,25-dihydroksy-vitamin D₃ eller en av dets analoger, for å kontrollere utviklingen av bensykdommer forårsaket av nedsatt 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 Mylan må tas 3 ganger daglig i forbindelse med måltider.

Serumfosfatnivå hos pasienter	Total daglig dose av sevelamerkarbonat som skal tas fordeles over 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 kalsiumbaserte fosfatbindere), bør Sevelamer Mylan gis gram for gram under overvåking av serumfosfatnivåer for å sikre optimale daglige doser.

Titrering og vedlikehold

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

Pasienter som tar sevelamerkarbonat 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

Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre.

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke utført studier på pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Sevelamer Mylan hos barn i alderen under 6 år eller hos barn med BSA (kroppsoverflateareal) mindre enn 0,75 m² har ikke blitt fastslått. Ingen data tilgjengelig.

Sikkerhet og effekt av sevelamerkarbonat hos barn i alderen over 6 år og en BSA (kroppsoverflateareal) mer enn 0,75 m² har blitt fastslått. Gjeldende tilgjengelige data er beskrevet i avsnitt 5.1.

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

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Tablettene skal svelges hele og skal ikke knuses, tygges eller deles i mindre biter før administrering. Sevelamer Mylan skal 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.
- Hypofosfatemi
- Tarmobstruksjon

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sikkerhet og effekt av sevelamerkarbonat er ikke fastslått for voksne pasienter med kronisk nyresykdom som ikke får dialyse, med serumfosfat < 1,78 mmol/l. Derfor anbefales det ikke for bruk hos disse pasientene per i dag.

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

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

Behandling med Sevelamer Mylan hos disse pasientene skal kun gjøres etter en grundig nytte-/risikovurdering. Hvis behandlingen er påbegynt, bør pasienter med disse lidelsene få tett oppfølging. Behandling med Sevelamer Mylan bør revurderes 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 (kapsler/tabletter), som inneholder samme virkestoff som sevelamerkarbonat. Forstoppelse kan være et innledende symptom. Pasienter som har forstoppelse bør overvåkes nøye under behandling med Sevelamer Mylan. Behandling med Sevelamer Mylan bør revurderes hos pasienter som utvikler alvorlig forstoppelse eller andre alvorlige gastrointestinale symptomer.

Fettløselige vitaminer og folatmangel

Pasienter med kronisk nyresykdom (CKD) 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 sevelamerkarbonat 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 regelmessig. Det anbefales at vitamintilskudd gis om nødvendig. Det anbefales at CKD-pasienter 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 sevelamerkarbonat. Hos pasienter som får peritoneal dialyse, anbefales i tillegg overvåking av fettløselige vitaminer og folsyre, da nivåene av vitamin A, D, E og K ikke ble målt i en klinisk studie med slike pasienter.

Per i dag foreligger det ikke tilstrekkelige data til å kunne utelukke muligheten for folatmangel under langtidsbehandling med sevelamerkarbonat. Folatnivået bør overvåkes regelmessig hos pasienter som ikke tar folsyretilskudd i tillegg til sevelamer.

Hypokalsemi/hyperkalsemi

Pasienter med CKD kan utvikle hypokalsemi eller hyperkalsemi. Sevelamerkarbonat inneholder ikke kalsium. Serumkalsiumnivået skal derfor overvåkes regelmessig, og kalsium bør gis som kosttilskudd om nødvendig.

Metabolsk acidose

Pasienter med CKD er predisponerte for utvikling av metabolsk acidose. Som en del av god klinisk praksis, anbefales derfor overvåking av serumnivået av bikarbonat.

Peritonitt

Pasienter som får dialyse er utsatt for visse infeksjonsrisikoer som er spesifikke for dialyseformen. Peritonitt er en kjent komplikasjon hos pasienter som får peritoneal dialyse. I en klinisk studie med sevelamerhydroklorid ble det rapportert flere tilfeller av peritonitt i sevelamergruppen enn i kontrollgruppen. Pasienter som får peritoneal dialyse skal overvåkes nøye for å sikre riktig bruk av egnet aseptisk teknikk og umiddelbar gjenkjennelse og behandling av alle tegn og symptomer på peritonitt.

Svelge- og kvelningsproblemer

Mindre vanlige tilfeller av problemer med å svelge sevelamerkarbonattabletter er rapportert. Mange av disse tilfellene gjaldt pasienter med komorbide tilstander som inkluderte svelgeforstyrrelser eller unormale forhold i spiserøret. Svelgekapasiteten bør overvåkes nøye hos pasienter med komorbid tilstand. Bruk av sevelamerkarbonat som pulver bør vurderes hos pasienter som har hatt svelgevaner tidligere.

Hypotyreoidisme

Nøye overvåking av pasienter med hypotyreoidisme som får samtidig behandling med både sevelamerkarbonat og levotyrosin er anbefalt (se pkt. 4.5).

Hyperparatyreoidisme

Sevelamerkarbonat er ikke indisert for behandling av hyperparatyreoidisme. Hos pasienter med sekundær hyperparatyreoidisme bør sevelamerkarbonat brukes som én av flere behandlingsmetoder

som kan inkludere kalsiumtilskudd, 1,25-dihydroksey-vitamin D₃ eller en av dets analoger, for å redusere 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 (se pkt. 4.8). Inflammatoriske sykdommer kan forsvinne ved seponering av sevelamer. Behandling med sevelamerkarbonat hos pasienter som utvikler alvorlige gastrointestinale symptomer bør revurderes.

Hjelpestoffer

Sevelamer Mylan 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

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført med pasienter som får dialyse.

Ciprofloksacin

I en enkeltdosestudie med friske frivillige ble biotilgjengeligheten redusert med 50 % ved samtidig administrasjon med sevelamerkarbonat, som inneholder samme virkestoff som sevelamerkarbonat, og ciprofloksacin. Sevelamerkarbonat bør derfor ikke tas samtidig med ciprofloksacin.

Ciklosporin, mykofenolatmofetil og takrolimus hos pasienter som har gjennomgått transplantasjon

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 nøye overvåking av blodkonsentrasjonene av ciklosporin, mykofenolatmofetil og takrolimus bør vurderes under og etter seponering av kombinasjonsbehandlingen.

Levotyroksin

Svært sjeldne tilfeller av hypotyreoidisme er rapportert hos pasienter som fikk samtidig behandling med sevelamerhydroklorid, som inneholder samme virkestoff som sevelamerkarbonat, og levotyroksin. Nøye overvåking av nivået av tyreostimulerende hormon (TSH) anbefales derfor hos pasienter som får sevelamerkarbonat og levotyroksin.

Antiarytmika og antikonvulsiva

Pasienter som tok antiarytmika for å kontrollere hjerterytmeforstyrrelser og antiepileptika ble utelukket fra kliniske studier. En mulig reduksjon i absorpsjon kan derfor ikke utelukkes. Antiarytmika bør tas minst en time før eller tre timer etter inntak av Sevelamer Mylan og overvåking av blodverdiene bør vurderes.

Digoksin, warfarin, enalapril eller metoprolol

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

Protonpumpehemmere

Ved bruk etter markedsføring er svært sjeldne tilfeller av økt fosfatnivåer rapportert hos pasienter som tar protonpumpehemmere samtidig med sevelamerkarbonat. Forsiktighet bør utvises ved forskrivning av protonpumpehemmere til pasienter som samtidig behandles med Sevelamer Mylan. Serum-fosfatnivået bør overvåkes og dosejustering av Sevelamer Mylan bør foretas i henhold til dette.

Biotilgjengelighet

Sevelamerkarbonat 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 påvirkning på sikkerhet eller effekt, bør legemidlet administreres minst én time før eller tre timer etter sevelamerkarbonat, eller legen bør vurdere å overvåke blodnivåene.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ingen eller begrenset data for bruk av sevelamer hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist noe reproduksjonstoksisitet 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 ikke kjent. Sevelamerkarbonat skal kun gis til gravide kvinner hvis det er strengt nødvendig, og bare etter en grundig analyse av nytte/risiko-forholdet for både mor og foster.

Amming

Det er ikke kjent om sevelamer skilles ut i morsmelk hos mennesker. Siden sevelamer ikke absorberes, er det lite sannsynlig at sevelamer skilles ut i morsmelk. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om hvorvidt ammingen skal fortsette/avsluttes eller behandlingen med sevelamerkarbonat skal fortsette/avsluttes.

Fertilitet

Det foreligger ingen data med hensyn til påvirkning av sevelamer/metabolitter på fertilitet hos mennesker. Dyrestudier har vist at sevelamer ikke nedsetter fertiliteten hos hann- og hunnrotter 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 BSA.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Sevelamer har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De hyppigste ($\geq 5\%$ av pasientene) bivirkningene var alle i kategorien gastrointestinale sykdommer i organklasser systemet. De fleste av disse bivirkningene var milde til moderate.

Bivirkninger i tabellform

Sikkerheten til sevelamer (som enten karbonat- eller hydrokloridsalt) er undersøkt i flere kliniske studier som involverte totalt 969 hemodialysepasienter med behandlingsvarighet på 4-50 uker (724 pasienter behandlet med sevelamerhydroklorid og 245 med sevelamerkarbonat), 97 peritoneal dialysepasienter med behandlingsvarighet på 12 uker (alle behandlet med sevelamerhydroklorid) og 128 pasienter med CKD som ikke fikk dialyse, med behandlingsvarighet på 8-12 uker (79 pasienter behandlet med sevelamerhydroklorid og 49 med sevelamerkarbonat).

Bivirkninger som oppstod i kliniske studier eller som ble spontanrapportert etter markedsføring er listet etter frekvens i tabellen under. Hyppighet 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 ut ifra tilgjengelige data).

MedDRA organklasser system	Svært vanlige	Vanlige	Svært sjeldne	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet			Hypersensitivitet*	
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme, oppkast, smerte i øvre abdomen, forstoppelse	Diaré, dyspepsi, flatulens, magesmerter		Tarmobstruksjon, ileus/subileus og tarmperforering ¹ , gastrointestinal

				blødning* ¹ , intestinal ulcerasjon* ¹ , gastrointestinal nekrose* ¹ , kolitt* ¹ , intestinal masse* ¹
Hud- og underhudssykdommer				Utslett, kløe
Undersøkelser				Intestinal krystallavleiring* ¹

¹Se advarsel om inflammatorisk gastrointestinal sykdom i pkt. 4.4

*erfaring etter markedsføring

Pediatrisk populasjon

Sikkerhetsprofilen hos barn og ungdom (6 til 18 år) er generelt tilsvarende 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

Ingen tilfeller med overdosering er rapportert. Sevelamerhydroklorid, som inneholder samme virkestoff som sevelamerkarbonat, har blitt gitt til normale, friske frivillige i doser på opptil 14 g per dag i 8 dager uten bivirkninger. Til CKD-pasienter var maksimal gjennomsnittlig daglig dose som ble undersøkt 14,4 g sevelamerkarbonat gitt som én enkelt daglig dose.

Symptomene som observeres ved overdosering ligner på bivirkninger oppført i pkt. 4.8, og omfatter hovedsakelig forstoppelse og andre kjente gastrointestinale sykdommer.

Egnet symptomatisk behandling bør gis.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Legemidler mot hyperkalemi og hyperfosfatemi, ATC-kode: V03A E02

Virkningsmekanisme

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

Farmakodynamisk effekt

Ved å binde fosfat i mage-tarm-kanalen og redusere absorpsjonen, reduserer sevelamer fosfatkonsentrasjonen i serum. Regelmessig overvåking av fosfatkonsentrasjon i serum er alltid nødvendig ved administrering av fosfatbindere.

Klinisk effekt og sikkerhet

I to kliniske randomiserte, overkrysningsstudier er det vist at sevelamerkarbonat administrert tre ganger om dagen, i både tablett- og pulverform, har tilsvarende terapeutiske effekt som

sevelamerhydroklorid, og kontrollerer derfor serumfosfat effektivt hos CKD-pasienter som får hemodialyse.

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

I de kliniske studiene med hemodialysepasienter, hadde sevelamer alene ingen konsistent og klinisk signifikant effekt på serumnivået av intakt paratyreoideahormon (iPTH). I en studie på 12 uker med peritoneal dialysepasienter, ble imidlertid tilsvarende iPTH-reduksjon observert ved sammenligning med pasienter som fikk kalsiumacetat. Hos pasienter med sekundær hyperparatyreoidisme bør sevelamerkarbonat 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).

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

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

Sevelamer inneholder ikke kalsium og reduserer forekomsten av hyperkalsemiske hendelser sammenlignet med bruk av kalsiumbaserte fosfatbindere alene. I en studie med ett års oppfølging, ble det vist at effektene av sevelamer på fosfat og kalsium ble opprettholdt gjennom hele studien. Denne informasjonen kommer fra studier der sevelamerhydroklorid ble brukt.

Pediatrik populasjon

Sikkerheten og effekten av sevelamerkarbonat hos pediatrike pasienter med hyperfosfatemi som følge av CKD ble evaluert i en multisenterstudie med en 2-ukers, randomisert, placebokontrollert, fast doseringsperiode (FDP) etterfulgt av en 6 måneders enkelt-armet, åpen, dosetitreringsperiode (DTP). Totalt ble 101 pasienter (6 til 18 år med en variasjon i BSA fra 0,8 m² til 2,4 m²) randomisert i studien. 49 pasienter fikk sevelamerkarbonat og 51 fikk placebo i løpet av en fast doseringsperiode (FDP) over 2 uker. Deretter fikk alle pasientene sevelamerkarbonat i en 26 ukers dosetitreringsperiode (DTP). Studien oppnådde sitt primære endepunkt, noe som betyr at sevelamerkarbonat reduserte serumfosfor med en gjennomsnittlig forskjell i minste kvadraters metode (LS = least square) på $-0,90$ mg / dl sammenlignet med placebo og sekundære effektendepunkter. Hos pediatrike pasienter med hyperfosfatemi, sekundært til kronisk nyresykdom, reduserte sevelamerkarbonat serumfosfatnivåer signifikant sammenlignet med placebo i løpet av en fast doseringsperiode over 2 uker. Behandlingsresponsen ble opprettholdt hos de pediatrike pasientene som fikk sevelamerkarbonat i løpet av en 6-måneders åpen dosetitreringsperiode. 27 % av pasientene oppnådde passende fosfornivå i serum i forhold til sin alder ved slutten av behandlingen. Disse tallene var henholdsvis 23 % og 15 % i undergruppen av pasienter på henholdsvis hemodialyse og peritonealdialyse. Behandlingsresponsen i løpet av en fast doseringsperiode over 2 uker ble ikke påvirket av BSA, men i motsetning ble det ikke observert behandlingsrespons hos barn med kvalifiserte fosfornivåer $<7,0$ mg / dl. De fleste bivirkningene rapportert som relatert, eller muligens relatert 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 klinisk studie på ett år ble det ikke observert noen tegn på akkumulering av sevelamer. En potensiell absorpsjon og akkumulering av sevelamer under langvarig kronisk behandling (> ett år) kan imidlertid ikke utelukkes helt.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data for sevelamer indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering eller gentoksisitet.

Karsinogenisitetstudier med oral sevelamerhydroklorid ble utført med mus (doser på opptil 9 g/kg/dag) og rotte (0,3, 1 eller 3 g/kg/dag). Det var økt forekomst av overgangsepitelpapillom i urinblæren hos hannrotter i høydosegruppen (tilsvarende human dose på det dobbelte av maksimal dose i kliniske studier på 14,4 g). Det ble ikke observert økt forekomst av svulster hos mus (tilsvarende human dose på 3 ganger maksimal klinisk forsøksdose).

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

Hos rotte og hund reduserte sevelamer absorpsjonen av de fettløselige vitaminene D, E og K (koagulasjonsfaktorer) og folsyre.

Svikt i bendannelse ble observert flere steder i fostre til hunnrotter dosert med sevelamer i middels og høye doser (tilsvarende human dose på mindre enn maksimal dose i kliniske studier på 14,4 g). Disse effektene kan være sekundære til vitamin D-mangel.

Hos drektige kaniner som fikk orale doser med sevelamerhydroklorid via sonde under organogenesen, forekom økt tidlig resorpsjon i høydosegruppen (tilsvarende human dose på det dobbelte av maksimal dose i kliniske studier).

Sevelamerhydroklorid reduserte 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 human dose på 2 ganger maksimal dose i kliniske studier på 13 g/dag, basert på en sammenligning av relativ BSA).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Laktosemonohydrat
Silika, kolloidal vannfri
Sinkstearat

Filmdrasjering:

Hypromellose (E 464)
Diacetylerede monoglyserider

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

HDPE-bokser med lokk av polypropylen, som inneholder 180, 200 eller 210 tabletter per boks (med og uten yttereske).

Flerpakning som inneholder 2 bokser med 180, 200 eller 210 tabletter per boks (to bokser i én yttereske).

Flerpakning som inneholder 3 bokser med 180, 200 eller 210 tabletter per boks (tre bokser i én yttereske).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Mylan AB
Box 23033
104 35 Stockholm
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

15-10750

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23.12.2015

Dato for siste fornyelse: 12.03.2019

10. OPPDATERINGSDATO

09.12.2019