

Renvela

MR EF

Sanofi AB

Pulver till oral suspension 1,6 g
(Tillhandahålls ej) (ljusgult, citrussmak)

Medel vid hyperfosfatemi

Aktiv substans:

Sevelamer

ATC-kod:

V03AE02

Läkemedel från Sanofi AB omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2023-10-01

Indikationer

Renvela är indicerat för kontroll av hyperfosfatemi hos vuxna dialyspatienter som får hemodialys eller peritonealdialys.

Renvela är även indicerat för behandling av hyperfosfatemi hos vuxna patienter med kronisk njursjukdom (CKD) med serumfosfor $\geq 1,78$ mmol/l och som inte får dialys.

Renvela är indicerat för behandling av hyperfosfatemi hos barn (>6 år och en kroppsytta (BSA = body surface area) > 0,75 m²) med kronisk njursjukdom.

Renvela skall användas som en bland flera behandlingsmetoder, vilka kan innefatta kalciumtillskott, 1,25-dihydroxivitamin D₃ eller en av dess analoger för att kontrollera utvecklingen av renal skelettsjukdom.

Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.
- Hypofosfatemi
- Tarmobstruktion.

Dosering

Dosering

Startdos

Vuxna

Rekommenderad startdos av sevelamerkarbonat hos vuxna är 2,4 g eller 4,8 g per dag baserat på kliniska behov och serumfosfornivån. Renvela måste tas tre gånger per dag i samband med måltid.

Serumfosfornivå hos patienter	Total daglig dos av sevelamerkarbonat som ska tas vid 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*
*Plus påföljande titrering, se avsnitt "Titrering och underhåll"	

Barn och ungdomar (> 6 år och en kroppsytta (BSA) > 0,75 m²)

Rekommenderad startdos av sevelamerkarbonat för barn är 2,4-4,8 g per dag baserat på patientens kroppsytta (BSA). Renveladosen måste fördelas och tas tre gånger per dag i samband med måltid.

BSA (m ²)	Total daglig dos av sevelamerkarbonat som ska fördelas på 3 doser och tas i samband med måltid
> 0,75 till < 1,2	2,4 g**
≥ 1,2	4,8 g**
**Plus påföljande titrering, se avsnitt "Titrering och underhåll"	

För patienter som tidigare stått på fosfatbindare (sevelamerhydroklorid eller kalciumbaserad) ska Renvela ges på gram-för-gram-basis med monitorering av serumfosfornivåerna för att garantera optimala dagliga doser.

Titrering och underhåll

**Vuxna*

Hos vuxna patienter måste serumfosfornivåerna kontrolleras och dosen av sevelamerkarbonat titreras i steg om 0,8 g tre gånger dagligen (2,4 g/dag) med 2-4 veckors mellanrum tills en godtagbar serumfosfornivå uppnåtts. Därefter bör fosfornivåerna kontrolleras regelbundet.

I klinisk praxis kommer behandlingen att vara baserad på behovet av att kontinuerligt kontrollera serumfosfornivåerna och den dagliga dosen hos vuxna förväntas vara i genomsnitt cirka 6 g per dag.

***Barn och ungdomar (> 6 år och kroppsytta (BSA) > 0,75 m²)*

För barn måste serumfosfornivåerna kontrolleras och dosen av sevelamerkarbonat titreras i steg baserat på patientens kroppsytta (BSA) tre gånger dagligen med 2-4 veckors mellanrum tills en godtagbar serumfosfornivå uppnåtts. Därefter bör fosfornivåerna kontrolleras regelbundet.

Dos till barn baserat på kroppsytta (BSA) (m²)

BSA (m ²)	Startdos	Titring ökning/minskning
>0,75 till <1,2	0,8 g tre gånger dagligen	Titra upp/ner med 0,4 g tre gånger dagligen
> 1,2	1,6 g tre gånger dagligen	Titra upp/ner med 0,8 g tre gånger dagligen

Patienter som tar sevelamerkarbonat ska följa sina ordinerade dieter.

Särskilda patientgrupper

Äldre patienter

Ingen dosjustering behövs hos äldre patienter.

Nedsatt leverfunktion

Inga studier har utförts hos patienter med nedsatt leverfunktion.

Pediatriisk population

Säkerhet och effekt för Renvela för barn under 6 år eller hos barn med kroppsytta (BSA) under $0,75 \text{ m}^2$ har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Hos barn med kroppsytta (BSA) $<1,2 \text{ m}^2$ bör den orala suspensionen användas, eftersom tabletter inte har testats och inte är lämpliga hos denna population.

Administreringssätt

Oral användning.

Varje dospåse med 1,6 g pulver ska lösas upp i 40 ml vatten före administrering (se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering).

Suspensionen ska intas inom 30 minuter efter beredningen.

Renvela bör intas med mat och inte på tom mage.

Som alternativ till vatten, kan pulvret blandas med en liten mängd dryck eller mat (t.ex. 100 g/120 ml) och intas inom 30 minuter.

Renvela pulver får inte värmas upp (t.ex. i mikrovågsugn) eller tillsättas till varm mat eller vätskor.

Om dosen 0,4 g ska administreras, använd Renvela 0,8 g pulver med doseringssked.

Varningar och försiktighet

Säkerhet och effekt av sevelamerkarbonat har inte fastställts hos vuxna patienter med kronisk njursjukdom som inte får dialys och har ett serumfosforvärde $< 1,78 \text{ mmol/L}$. Därför rekommenderas Renvela för närvarande inte till dessa patienter.

Säkerhet och effekt av sevelamerkarbonat har inte fastställts hos patienter med följande sjukdomar:

- dysfagi
- sväljstörningar
- svåra gastrointestinala motilitetsstörningar inklusive obehandlad eller svår gastropares, retention av maginnehåll och onormal eller oregelbunden tarmtömning
- aktiv inflammatorisk tarmsjukdom
- större operation i magtarmkanalen

Behandling av dessa patienter med Renvela ska endast påbörjas efter noggrann nytta/riskbedömning. Om behandling påbörjas, ska patienter med dessa sjukdomar övervakas. Behandling med Renvela ska omvärderas hos patienter som utvecklar svår förstoppning eller andra allvarliga gastrointestinala symtom.

Tarmobstruktion och ileus/subileus

I mycket sällsynta fall har tarmobstruktion och ileus/subileus observerats hos patienter under behandling med sevelamerhydroklorid (kapslar/tabletter), vilket innehåller samma aktiva del som sevelamerkarbonat. Förstoppning kan vara ett föregående symtom till tarmobstruktion och ileus/subileus.

Patienter med förstoppning bör noggrant följas under behandling med Renvela. Behandlingen bör utvärderas på nytt för patienter som utvecklar svår förstoppning eller andra svåra gastrointestinala symtom.

Fettlösliga vitaminer och folatbrist

Patienter med kronisk njursjukdom (CKD) kan utveckla låga nivåer av fettlösligt vitamin A, D, E och K, beroende på deras diet och hur allvarlig deras sjukdom är. Man kan inte utesluta att

sevelamerkarbonat kan binda fettlösliga vitaminer som finns i intagen föda. För patienter som inte tar vitamintillskott men behandlas med sevelamer ska status för vitamin A, D, E och K i serum bedömas regelbundet. Det rekommenderas att vitamintillskott ges vid behov. Det rekommenderas att CKD-patienter som inte dialysbehandlas får vitamin D-tillskott (cirka 400 IE av naturligt vitamin D dagligen) vilket kan ingå i ett multivitaminpreparat som tas utöver dosen sevelamerkarbonat. För patienter som behandlas med peritonealdialys rekommenderas extra monitorering av fettlösliga vitaminer och folsyra, eftersom nivåerna av vitamin A, D, E och K inte har mätts i någon klinisk studie hos dessa patienter.

Det finns för närvarande inte tillräckligt med data för att kunna utesluta möjligheten av folatbrist vid långtidsbehandling med sevelamerkarbonat. Patienter som behandlas med sevelamer men som inte tar extra folsyra ska utvärderas regelbundet.

Hypokalcemi/Hyperkalcemi

Patienter med CKD kan utveckla hypokalcemi eller hyperkalcemi. Sevelamerkarbonat innehåller inte kalcium. Serumkalciumnivåer ska därför monitoreras regelbundet och elementärt kalcium ska ges som tillskott vid behov.

Metabol acidosis

Patienter med CKD är predisponerade för att utveckla metabol acidosis. Som del av god klinisk sed rekommenderas därför monitorering av serumnivåerna av bikarbonat.

Peritonit

Patienter som får dialys är utsatta för vissa infektionsrisker som är specifika för dialysmodaliteten. Peritonit är en känd komplikation för patienter som får peritonealdialys och i en klinisk studie med sevelamerhydroklorid rapporterades ett större antal fall av peritonit i sevelamergruppen än i kontrollgruppen. Patienter som behandlas med peritonealdialys ska monitoreras noga så att man kan garantera korrekt användning av lämplig aseptisk metod med snabb upptäckt och hantering av tecken och symtom som hänger samman med peritonit.

Hypotyreoidism

Tätare övervakning av patienter med hypotyreoidism vid samadministrering av sevelamerkarbonat och levotyroxin rekommenderas (se avsnitt Interaktioner).

Hyperparatyreoidism

Sevelamerkarbonat är inte indicerat för kontroll av hyperparatyreoidism. Hos patienter med sekundär hyperparatyreoidism ska sevelamerkarbonat användas som en del av en multipel terapeutisk metod, vilken kan innefatta kalcium som tillskott, 1,25-dihydroxivitamin D₃ eller en av dess analoger för att sänka nivåerna av intakt parathormon (iPTH).

Inflammatoriska magtarmsjukdomar

Fall av allvarliga inflammatoriska sjukdomar i olika delar av magtarmkanalen (inklusive allvarliga komplikationer såsom blödning, perforation, ulceration, nekros, kolit och knutor i tarmslemhinnan i kolon och caecum), associerade med förekomst av sevelamerkristaller, har rapporterats (se avsnitt Biverkningar). Inflammatoriska sjukdomar kan försvinna efter avslut av sevelamerbehandling. Behandlingen med sevelamerhydroklorid bör

utvärderas på nytt hos patienter som utvecklar svåra gastrointestinala symtom.

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per dospåse, dvs läkemedlet är nästan natriumfritt.

Interaktioner

Dialys

Interaktionsstudier har inte utförts på patienter som behandlas med dialys.

Ciprofloxacin

I interaktionsstudier på friska försökspersoner sänkte sevelamerhydroklorid, vilket innehåller samma aktiva del som sevelamerkarbonat, biotillgängligheten för ciprofloxacin med cirka 50 % när dessa samadministrerades med sevelamerhydroklorid i en singeldosstudie. Följaktligen bör inte sevelamerkarbonat tas samtidigt som ciprofloxacin.

Ciklosporin, mykofenolatmofetil och takrolimus hos transplanterade patienter

Reducerade nivåer av ciklosporin, mykofenolatmofetil och takrolimus har rapporterats hos transplantationspatienter vid samadministrering med sevelamerhydroklorid utan några kliniska följder (t.ex. transplantatavstötning). Möjligheten för en interaktion kan inte uteslutas och en noggrann monitorering av blodkoncentrationerna av ciklosporin, mykofenolatmofetil och takrolimus bör beaktas under användningen av kombination och efter dess utsättning.

Levotyroxin

Mycket sällsynta fall av hypotyreoidism har rapporterats hos patienter som samtidigt fått sevelamerhydroklorid, vilket innehåller samma aktiva del som sevelamerkarbonat, och levotyroxin. Därför rekommenderas tätare monitorering av nivåerna av tyreoideastimulerande hormon (TSH) hos patienter som får sevelamerkarbonat och levotyroxin.

Läkemedel mot hjärtarytmi och epilepsi

Patienter som tar antiarytmika för att kontrollera arytmier och antiepileptika för att kontrollera epileptiska anfall uteslöts från kliniska prövningar. Därför kan eventuell minskning av absorption inte uteslutas. Antiarytmika ska tas minst en timme före eller tre timmar efter Renvela och blodövervakning kan övervägas.

Protonpumpshämmare

Efter marknadsföring har mycket sällsynta fall av förhöjda fosfatnivåer rapporterats hos patienter som tagit protonpumpshämmare tillsammans med sevelamerkarbonat. Försiktighet bör iakttas när protonpumpshämmare förskrivs till patienter som samtidigt behandlas med Renvela. Serumfosfatnivåer ska övervakas och Renveladosen justeras därefter.

Biotillgänglighet

Sevelamerkarbonat är inte en förening som absorberas och kan påverka biotillgängligheten för andra läkemedel. Vid administrering av ett läkemedel där en reducerad biotillgänglighet skulle kunna ha en kliniskt signifikant effekt på säkerhet eller effektivitet, så ska

läkemedlet administreras minst en timme före eller tre timmar efter sevelamerkarbonat. Alternativt bör läkaren beakta monitorering av nivåerna i blodet.

Digoxin, warfarin, enalapril eller metoprolol

I interaktionsstudier på friska försökspersoner hade sevelamerhydroklorid, vilket innehåller samma aktiva del som sevelamerkarbonat, ingen effekt på biotillgängligheten för digoxin, warfarin, enalapril eller metoprolol.

Graviditet

Data från behandling av gravida kvinnor med sevelamer saknas. Djurstudier har visat vissa reproduktionstoxikologiska effekter när sevelamer administrerades till råttor i höga doser (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Sevelamer har även visats reducera absorptionen av flera vitaminer inklusive folsyra (se avsnitt Varningar och försiktighet och Prekliniska uppgifter). Risken för människa är okänd. Sevelamerkarbonat skall användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt och först sedan en noggrann analys av risk/nytta har utförts för såväl moder som foster.

Amning

Det är okänt om sevelamer utsöndras i modersmjölk hos människa. Eftersom sevelamer inte absorberas tyder det på att utsöndring av sevelamer i modersmjölk är osannolik. Ett beslut om att fortsätta/avbryta amning eller att fortsätta/avbryta behandling med sevelamerkarbonat bör fattas med hänsyn till nyttan med amning för barnet och nyttan med sevelamerkarbonatbehandling för modern.

Fertilitet

Det finns inga data om effekten av sevelamer på fertiliteten hos människa. Djurstudier har visat att sevelamer inte försämrar fertiliteten hos råttor av hankön eller honkön vid exponering för en human ekvivalent dos, 2 gånger den maximala kliniska prövningsdosen på 13 g/dag, baserat på en jämförelse av relativ kroppsytta.

Trafik

Sevelamer har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De oftast förekommande biverkningarna ($\geq 5\%$ av patienterna) fanns alla i organsystemklassen magtarmkanalen. De flesta av dessa biverkningar var lindriga till måttliga.

Lista med biverkningar i tabellform

Säkerheten för sevelamer (antingen som karbonat eller hydrokloridsalt) har undersökts i flera kliniska prövningar med totalt 969 deltagande hemodialyspatienter med behandlingsduration på 4–50 veckor (724 patienter behandlade med sevelamerhydroklorid och 245 med sevelamerkarbonat), 97 peritonealdialyspatienter med behandlingsduration på 12 veckor (alla behandlade med sevelamerhydroklorid) och 128 patienter med CKD som inte fick dialys med behandlingsduration på 8 till 12 veckor (79 patienter behandlade med sevelamerhydroklorid och 49 med sevelamerkarbonat).

Biverkningar som inträffade under kliniska studier eller som rapporterades spontant efter marknadsföring är listade efter frekvens i nedanstående tabell. Rapporteringsfrekvensen klassificeras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgänglig data).

MedDRA-klassificering av organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemet			Överkänslighet*	
Magtarmkanalen	Illamående, kräkningar, smärta i övre delen av buken, förstoppning	Diarré, dyspepsi, flatulens, buksmärta		Tarmobstruktion, ileus/subileus, tarmperforation ¹ , gastrointestinal blödning ^{*1} , tarmulceration ^{*1} , gastrointestinal nekros ^{*1} , kolit ^{*1}

				, knutor i tarmslemhin nan* ¹
Hud och sub kutan vävna d				Klåda, utslag
Undersöknin gar				Deposition av sevelamerkri staller i tarmslemhin nan* ¹

**efter marknadsföring*

¹ *Se varning angående inflammatoriska magtarmsjukdomar i
avsnitt Varningar och försiktighet*

Pediatrisk population

Generellt liknar säkerhetsprofilen för barn och ungdomar (6 till 18 år) säkerhetsprofilen för vuxna.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.
Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdosering

Sevelamerhydroklorid, vilket innehåller samma aktiva del som sevelamerkarbonat, har getts till friska försökspersoner i doser på upp till 14 gram per dag under åtta dagar utan biverkningar. Hos CKD-patienter var den högsta dagliga medeldosen som undersökts 14,4 gram sevelamerkarbonat som en enstaka daglig dos.

Symtomen som har observerats vid överdosering liknar listan med biverkningar i avsnitt Biverkningar, inklusive främst förstoppning och andra kända gastrointestinala störningar.

Lämplig symtomatisk behandling bör ges.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Renvela innehåller sevelamer, en icke-absorberad fosfatbindande tvärbunden polymer, fri från metall och kalcium. Sevelamer innehåller flera aminer separerade med en kolatom från polymerstommen vilken blir protoniserad i magsäcken. Dessa protoniserade aminer binder negativt laddade joner såsom dietärt fosfat i tarmen.

Farmakodynamisk effect

Genom att binda fosfat i magtarmkanalen och minska absorption sänker sevelamer fosforkoncentrationen i serum. Regelbunden

monitorering av serumfosfornivåerna är alltid nödvändigt under administrering av fosfatbindare.

Klinisk effekt och säkerhet

I två randomiserade, kliniska crossover-studier har man visat att sevelamerkarbonat i både tablett- och pulverform administrerat tre gånger per dag var terapeutiskt likvärdigt med sevelamerhydroklorid och därför effektivt för att kontrollera serumfosfor hos CKD-patienter på hemodialys.

Den första studien visade att sevelamerkarbonattabletter som gavs tre gånger per dag var likvärdigt med sevelamerhydrokloridtabletter som gavs tre gånger per dag till 79 hemodialyspatienter som behandlades under två randomiserade 8-veckors behandlingsperioder (genomsnittliga tidsviktade medelvärden för serumfosfor var $1,5 \pm 0,3$ mmol/L för både sevelamerkarbonat och sevelamerhydroklorid). Den andra studien visade att sevelamerkarbonatpulver som gavs tre gånger per dag var likvärdigt med sevelamerhydrokloridtabletter som gavs tre gånger per dag till 31 hemodialyspatienter med hyperfosfatemi (definierat som serumfosfornivåer $\geq 1,78$ mmol/L) under två randomiserade 4-veckors behandlingsperioder (genomsnittliga tidsviktade medelvärden för serumfosfor var $1,6 \pm 0,5$ mmol/L för sevelamerkarbonatpulver och $1,7 \pm 0,4$ mmol/l för sevelamerhydrokloridtabletter).

I de kliniska studierna på hemodialyspatienter hade sevelamer ensamt inte någon konsekvent och kliniskt signifikant effekt på iPTH. I 12-veckorsstudien på peritonealdialyspatienter sågs dock liknande iPTH-reduktioner jämfört med patienter som fick

kalciumpacetat. Hos patienter med sekundär hyperparatyreoidism ska sevelamerkarbonat användas som en del av en multipel terapeutisk metod, vilken kan innefatta kalcium som tillskott, 1,25-dihydroxivitamin D₃ eller en av dess analoger för att sänka nivåerna av iPTH.

Sevelamer har visat sig binda gallsyra *in vitro* och *in vivo* i försök med djurmodeller. Gallsyrebindning genom jonbytarhartser är en väletablerad metod för att sänka blodkolesterol. I kliniska prövningar av sevelamer sjönk både genomsnittligt totalt kolesterol och LDL-kolesterol med 15–39 %. Kolesterolssänkningen har observerats efter 2 veckors behandling och upprätthålls med långvarig behandling. Nivåerna av triglycerider, HDL-kolesterol och albumin förändrades inte efter sevelamerbehandling.

Eftersom sevelamer binder gallsyror kan det påverka absorptionen av fettlösliga vitaminer som A, D, E och K.

Sevelamer innehåller inte kalcium och sänker incidensen av hyperkalcemiepisoder jämfört med patienter som enbart använder kalciumbaserade fosfatbindare. Effekterna av sevelamer på fosfor och kalcium har visats kvarstå under en studie med ett års uppföljning. Denna information hämtades från studier i vilka sevelamerhydroklorid användes.

Pediatrik population

Sevelamerkarbonats säkerhet och effekt hos hyperfosfatiska barn med kronisk njursjukdom utvärderades i en multicenterstudie med en 2-veckors, randomiserad, placebokontrollerad, fast dosperiod följt av en 6 månaders singelarm, öppen, dositreringsperiod.

Sammanlagt 101 patienter (6 till 18 år gamla med ett BSA-intervall på 0,8 m² till 2,4 m²) randomiserades i studien. 49 patienter fick sevelamerkarbonat och 51 fick placebo under 2 veckors fast dosperiod. Därefter fick alla patienter sevelamerkarbonat för 26 veckors dositreringsperiod. Studien nådde sin primära endpoint, vilket innebär att sevelamerkarbonat reducerade serumfosfor med medelförändring (LS = least square) på -0,90 mg/dl jämfört med placebo och sekundära effekt endpoints. Hos pediatrika patienter med hyperfosfatemi sekundärt till kronisk njursjukdom minskade sevelamerkarbonat signifikant serumfosfornivåer jämfört med placebo under en 2-veckors fast dosperiod. Behandlingssvaret upprätthölls hos de barn som fick sevelamerkarbonat under 6 månaders öppen dositreringsperiod. 27% av barnen nådde sin ålders lämpliga serumfosfornivå vid slutet av behandlingen. Dessa siffror var 23% och 15% i subgrupperna av patienter med hemodialys respektive peritonealdialys. Behandlingssvaret under 2 veckors fast dosperiod påverkades inte av kroppsytan (BSA), däremot observerades inget behandlingssvar hos barn med kvalificerande fosfornivåer < 7,0 mg/dl. De flesta av biverkningarna rapporterade som relaterade eller eventuellt relaterade till sevelamerkarbonat var gastrointestinala. Inga nya risker eller säkerhetssignaler identifierades med användning av sevelamerkarbonat under studien.

Farmakokinetik

Farmakokinetiska studier har inte utförts med sevelamerkarbonat. Sevelamerhydroklorid, vilket innehåller samma aktiva del som sevelamerkarbonat, absorberas inte från magtarmkanalen, vilket bekräftats genom en absorptionsstudie på friska försökspersoner.

I en klinisk prövning som pågick under ett år sågs inga tecken på ackumulation av sevelamer. Det går dock inte att helt utesluta potentiell absorption och ackumulation av sevelamer under långvarig kronisk behandling (> 1 år).

Prekliniska uppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, upprepad dostoicitet samt gentoicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Karcinogenicitetsstudier med oral sevelamerhydroklorid utfördes på möss (doser på upp till 9 g/kg/dag) och råttor (0,3, 1 eller 3 g/kg/dag). Det fanns en ökad incidens av uroteliala papillom i urinblåsan hos hanråttor i högdosgruppen (human ekvivalent dos två gånger den maximala kliniska prövningsdosen på 14,4 g). Det fanns ingen ökad incidens av tumörer hos möss (human ekvivalent dos 3 gånger den maximala kliniska prövningsdosen).

I ett cytogenetiskt mammalietest in vitro med metabol aktivering orsakade sevelamerhydroklorid en statistiskt signifikant ökning av antalet strukturella kromosomavvikelser. Sevelamerhydroklorid var inte mutagent i Ames bakteriella mutationstest.

Hos råttor och hundar reducerade sevelamer absorptionen av fettlös vitamin D, E och K (koagulationsfaktorer) och folsyra.

Brister i skelettbenbildning observerades på flera ställen hos foster till honråttor som doserats med sevelamer vid intermediära och höga doser (human ekvivalent dos lägre än den maximala kliniska prövningsdosen på 14,4 g). Effekterna kan vara sekundära till vitamin D-brist.

Hos dräktiga kaniner som gavs orala doser av sevelamerhydroklorid med sondmatning under organgenese uppkom en ökning av tidiga resorptioner i högdosgruppen (human ekvivalent dos två gånger den maximala kliniska prövningsdosen).

Sevelamerhydroklorid försämrade inte fertiliteten hos han- och honråttor i en studie med dietär administrering där honorna behandlades från 14 dagar före parning och under hela gestationen och hanarna behandlades under 28 dagar före parning. Den högsta dosen i denna studie var 4,5 g/kg/dag (human ekvivalent dos 2 gånger den maximala kliniska prövningsdosen på 13 g/dag, baserat på en jämförelse av relativ kroppsytta).

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

En dospåse innehåller 1,6 g sevelamerkarbonat.

Hjälpämne med känd effekt

Detta läkemedel innehåller 16,85 mg propylenglykolalginat (E405) i varje 1,6 g dospåse.

Förteckning över hjälpämnen

Propylenglykolalginat (E405)

Citrussmakämne

Natriumklorid

Sukralos

Järnoxid, gul (E172)

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Sevelamer

Miljörisk: Risk för miljöpåverkan av sevelamer kan inte uteslutas då det inte finns tillräckliga ekotoxikologiska data.

Nedbrytning: Det kan inte uteslutas att sevelamer är persistent, då data saknas.

Bioackumulering: Det kan inte uteslutas att sevelamer kan bioackumuleras, då data saknas.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$PEC (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A(100 - R)$$

$$PEC = 0.66 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 4792.4433 kg (total sold amount API in Sweden year 2021, data from IQVIA).

R = 0 % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation)

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref I)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref I)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Algae (Selenastrum capricornutum):

Sevelamer carbonate: ELr_{50} 72 h (loading rate) = 63 000 µg/L,

NOELr 72 h (loading rate) = 18 000 µg/L

(method[†]) (Ref II, III)

Algae (Pseudokirchneriella subcapitata):

Sevelamer hydrochloride: ELr_{50} 72 h (loading rate) = 25 000 µg/L,

NOELr 72 h (loading rate) = 6 000 µg/L

(method[†]) (Ref III)

Crustacean (Daphnia magna):

Sevelamer carbonate: ELr_{50} 48 h (loading rate) > $1 \cdot 10^6$ µg/L,

NOELr 48 h (loading rate) = 450 000 µg/L

(method[†]) (Ref IV)

Sevelamer hydrochloride: ELr_{50} 48 h (loading rate) > $1 \cdot 10^6$ µg/L,

NOELr 48 h (loading rate) = 62 500 µg/L

(method[†]) (Ref V)

Fish (Oncorhynchus mykiss):

Sevelamer carbonate: Read across

Sevelamer hydrochloride: LLr_{50} 96 h (loading rate) = 82 000 µg/L,

NOELr 96 h (loading rate) = 15 600 µg/L

(method[†]) (Ref VI)

[†]Method used: Endpoints are expressed as loading rates (e.g. median lethal loading rate, LLR₅₀, analogous to conventional LC₅₀ estimates), due to the insolubility of sevelamer carbonate in water. The studies conducted for sevelamer hydrochloride used test solutions that were prepared by direct addition to the test water, after which the test organisms were added. The tests with sevelamer carbonate were conducted as with sevelamer hydrochloride, with the exception that solutions were filtered (0.45 µm) prior to exposure of the test organisms, so that only the soluble/leachable polymer was assessed. The method used with sevelamer hydrochloride was an acceptable method at the time of testing, however subsequent OECD guidance (Ref VII), suggests that non-dissolved material should be removed from test vessels prior to addition of the test organism, so that physical effects such as smothering and irritation are not misinterpreted as direct toxicity mechanisms attributed to the test material.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

Because ecotoxicological test results were based on loading rates and not on the concentration in the test medium that the organisms were exposed to the PNEC could not be calculated. However, the environmental risk phrase should be: *"Risk of environmental impact of sevelamer cannot be excluded, since there is not sufficient ecotoxicity data available"*.

Degradation

No direct or indirect abiotic or biotic degradation pathways for sevelamer have been identified. The further fate in the environment, with regards to the chelation sites of sevelamer, is not known. It is likely that sevelamer will biodegrade at least slowly over time via the formation to simple carbon and nitrogen

molecules (based on the monomer). However, there still exists the possibility that sevelamer carbonate could accumulate, particularly in agricultural land. It is quite possible that as a result of soil microbial adaptation to sevelamer carbonate, accumulation will be reduced to levels well below the safe value. (Ref VIII). However, since no data are available the summary phrase for degradation should be: *"The potential for persistence of sevelamer cannot be excluded, due to lack of data"*.

Bioaccumulation

Sevelamer carbonate is a member of a group of highly cross-linked polymers that are insoluble in either water or organic solvents, therefore a meaningful Log K_{ow} cannot be estimated (Ref VIII).

However, since no data are available the summary phrase should be: *"The potential for bioaccumulation of sevelamer cannot be excluded, due to lack of data"*.

Excretion (metabolism)

Sevelamer hydrochloride is not systemically absorbed. As this will also be the case with sevelamer carbonate, 100% of the ingested dose will be excreted in the faeces, in the form of an insoluble gel. The chelation sites of the polymer will be "filled" either by the passage through the patient or in the ion rich environment of sewage treatment plants, and will essentially be in an inactive form when discharged into the environment. (Ref VIII)

References

- I. ECHA, European Chemicals Agency, 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
<https://echa.europa.eu/sv/guidance-documents/guidance-on-inforr>
- II. Kirk H. D., Miller J. A., and McFadden L. G. (1997) Evaluation of Acute Toxicity of Sevelamer Hydrochloride to *Selenastrum capricornutum*. Dow Chemical Company Study Report 971049
- III. Charles River Laboratories Study No. 807236, Report No. 27541. Sevelamer Carbonate: Alga, Growth Inhibition Test, 2007
- IV. Charles River Laboratories Study No. 807220, Report No. 27542. Sevelamer Carbonate: Determination of Acute Toxicity to *Daphnia* (48 h, Static), 2007
- V. Weinberg J. T. and Miller J. A. (1997) Evaluation of Acute Toxicity of Sevelamer Hydrochloride to *Daphnia magna* STRAUS. Dow Chemical Company Study Report 48674
- VI. Weinberg J. T. and Miller J. A. (1997) Evaluation of Acute Toxicity of Sevelamer Hydrochloride to Rainbow Trout *Oncorhynchus mykiss* Walbaum. Dow Chemical Company Study Report 971048
- VII. Guidance Document on Aquatic Toxicity Testing of Difficult Substances and Mixtures, 2006
- VIII. Confidential Environmental Risk Assessment of Sevelamer Carbonate/Renvela, Genzyme, Mar 2008

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år.

Efter beredning

Den orala suspensionen måste administreras inom 30 minuter.

Dospåsen måste kasseras 24 timmar efter öppnande.

Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion

Pulvret ska lösas upp i 40 ml vatten per dospåse före administrering. Suspensionspulvret är ljusgult med citrussmak.

Pulvret kan också blandas med kall dryck eller kall mat (se avsnitt Dosering). Pulvret får inte värmas upp (t.ex. i mikrovågsugn).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Pulver till oral suspension 1,6 g (ljusgult, citrussmak)
dospåse (fri prissättning), *tillhandahålls ej*
dospåse (fri prissättning), *tillhandahålls ej*