

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Renvela 800 mg filmovertrukne tabletter

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver tablet indeholder 800 mg sevelamercarbonat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

Der er trykt "RENVELA 800" på den ene side af de hvide/råhvide tabletter.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

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

Renvela er også indiceret til kontrol af hyperfosfatæmi hos voksne patienter med kronisk nyresygdom, som ikke er i dialyse, men har et indhold af serumfosfat  $\geq 1,78$  mmol/l.

Renvela bør anvendes i forbindelse med flere andre behandlinger, der kan omfatte supplement af kalcium, 1,25-dihydroxy vitamin D<sub>3</sub> eller et af dets analoge stoffer til styring af udviklingen af renal knoglesygdom.

### 4.2 Dosering og administration

#### Dosering

#### Startdosis

Den anbefalede startdosis af sevelamercarbonat er 2,4 g eller 4,8 g dagligt baseret på kliniske behov og serumfosfatniveau. Renvela skal tages tre gange dagligt sammen med måltider.

Patientens serumfosfatniveau	Samlet daglig dosis sevelamercarbonat fordelt på 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 efterfølgende titrering, se pkt. "Titrering og vedligeholdelse"

Patienter, der tidligere har taget fosfatbindere (baseret på sevelamerhydrochlorid eller kalcium), bør indgives Renvela på gram til gram basis under overvågning af serumfosfatniveauet for at sikre en optimal daglig dosis.

#### Titrering og vedligeholdelse

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

#### Eldre

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre.

#### Nedsat leverfunktion

Der er ikke udført studier hos patienter med nedsat leverfunktion.

#### Pædiatrisk population

Virkingen og sikkerheden af Renvela for børn under 6 år eller hos børn med en legemsoverfladeareal under 0,75 m<sup>2</sup> er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Virkingen og sikkerheden af Renvela for børn over 6 år med en legemsoverfladeareal over 0,75 m<sup>2</sup> 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 indtagelse. Renvela 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 punkt 6.1.
- Hypofosfatæmi
- 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 og med serumfosfat < 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 tarmbevægelse
- aktiv inflammatorisk tarmsygdom
- omfattende kirurgi af mave-tarm-kanalen

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

#### Intestinal obstruktion og ileus/subileus

I meget sjældne tilfælde er intestinal obstruktion og ileus/subileus observeret hos patienter i behandling med sevelamerhydrochlorid (kapsler/tabletter), der indeholder samme aktive fragment som sevelamercarbonat. Obstipation kan være et første symptom. Obstiperede patienter skal overvåges nøje under behandling med

Renvela. 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. For patienter, der ikke tager vitamintilskud, men får sevelamer, bør A-, D-, E- og K-vitaminindholdet vurderes jævnlige. Det anbefales at give vitamintilskud efter behov. Det anbefales, at patienter med kronisk nyresygdom, der ikke er i dialyse, får D-vitamintilskud (ca. 400 IU naturligt D-vitamin dagligt), hvilket kan være del af et multivitaminpræparat, der tages udover dosen af sevelamercarbonat. 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 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 hyperkalcæmi. Sevelamercarbonat indeholder ikke kalcium. Serumkalcium koncentrationen skal derfor måles jævnlige, og elementært kalcium bør gives som tilskud efter behov.

#### Metabolisk acidose

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

#### 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.

#### Problemer med at sluge eller få tabletter galt i halsen

Der er i ikke almindelige tilfælde rapporteret, at patienter har haft svært ved at sluge Renvela-tabletten. Mange af disse tilfælde har involveret patienter med følgesygdomme, bl.a. synkeforstyrrelser eller esophagus-abnormaliteter. 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

Nøje monitorering af patienter med hypothyreose anbefales ved samtidig administration af sevelamercarbonat og levotyroxin (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 kalcium som tilskud, 1,25-dihydroxy-vitamin D<sub>3</sub> eller et analogpræparat, for at reducere niveauet af intakt parathyroideahormon (iPTH).

#### Inflammatoriske gastrointestinale sygdomme

Tilfælde af alvorlige inflammatoriske sygdomme i forskellige dele af mave-tarmkanalen (herunder alvorlige komplikationer såsom hæmoragi, perforation, ulceration, nekrose, colitis og svulst i colon/ coecum) forbundet med tilstedeværelsen af sevelamer krystaller er blevet rapporteret (se pkt. 4.8). Inflammatoriske

sygdomme kan forsvinde efter seponering af sevelamer. Sevelamercarbonat behandling skal reevalueres hos patienter, som udvikler svære gastrointestinale symptomer.

#### Hjælpestoffer

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

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

#### Dialyse

Der er ikke gennemført interaktionsstudier på patienter i dialyse.

#### Ciprofloxacin

I interaktionsstudier med raske forsøgspersoner reducerede sevelamerhydrochlorid, der indeholder samme aktive fragment som sevelamercarbonat, biotilgængeligheden af ciprofloxacin med ca. 50 %, når dette blev administreret 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 administration af sevelamerhydrochlorid, uden kliniske konsekvenser (fx afstødelse af transplanteret organ). Muligheden for en interaktion kan ikke udelukkes, og koncentrationerne af ciclosporin, mycophenolatmofetil og tacrolimus i blodet 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. Øget overvågning af thyreoideastimulerende hormon (TSH) koncentrationen 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 mulig reduktion i absorption ikke udelukkes. Antiarytmika bør tages mindst én time før eller tre timer efter Renvela, og blodovervågning kan overvejes.

#### Protonpump hæmmere

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

#### Biotilgængelighed

Sevelamercarbonat absorberes ikke og kan påvirke biotilgængeligheden af andre lægemidler. Ved administration af et lægemiddel, hvor en reduktion af biotilgængeligheden kan have en klinisk signifikant påvirkning på sikkerheden eller virkningen, skal det pågældende lægemiddel administreres mindst en time inden eller tre timer efter sevelamercarbonat, eller lægen bør overveje at måle koncentrationerne i blodet.

#### 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 Fertilitet, graviditet og amning

### Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af sevelamer til gravide. Dyrestudier har påvist nogen reproduktionstoksisitet, når sevelamer administreres 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 ikke-absorberende 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 relativ legemsoverfladeareal.

## 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

## 4.8 Bivirkninger

### Oversigt over sikkerhedsprofilen

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

### Tabel over bivirkninger

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

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

MedDRA Systemorganklasser	Meget almindelig	Almindelig	Meget sjælden	Ikke kendt
Immunsystemet			Overfølsomhed*	
Mave-tarm-kanalen	Kvalme, opkastning, øvre abdominalsmerter, obstipation	Diaré, dyspepsi, flatulens, abdominal-smerter		Intestinal obstruktion, ileus/subileus, tarmperforation <sup>1</sup> , gastrointestinal hæmoragi* <sup>1</sup> , intestinal ulceration* <sup>1</sup> ,

				gastrointestinal nekrose* <sup>1</sup> , colitis* <sup>1</sup> , intestinal svulst* <sup>1</sup>
Hud og subkutane væv				Pruritus, udslæt
Undersøgelser				Krystalaflejring i tarmene* <sup>1</sup>

\*post-marketing erfaring

<sup>1</sup> Se advarsel vedr. inflammatoriske gastrointestinale 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. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

### **4.9 Overdosering**

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

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.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Alle andre terapeutiske produkter, lægemidler til behandling af hyperkaliæmi og hyperfosfatæmi. ATC-kode: V03A E02.

#### Virkningsmekanisme

Renvela indeholder sevelamer, en ikke-absorberbar fosfatbindende krydsbunden polymer fri for 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 fx fosfat fra maden, i tarmen.

#### Farmakodynamisk virkning

Ved at binde fosfat i mave-tarm-kanalen og reducere absorption, nedsætter sevelamer serumfosfat koncentrationen. Jævnlig måling af serumfosfat koncentrationen er altid nødvendig ved administration af fosfatbindere.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

I to randomiserede, cross-over kliniske studier har sevelamercarbonat vist sig at være terapeutisk ækvivalent med sevelamerhydrochlorid og er derfor effektivt til kontrol af serumfosfat koncentrationen hos patienter med kronisk nyresygdom i hæmodialyse. Studierne demonstrerede også at sevelamercarbonat i både tablet og pulver formulering tre gange dagligt er terapeutisk ækvivalent med sevelamerhydrochlorid.

Det første studie påviste, at sevelamercarbonattabletter doseret tre gange dagligt var ækvivalent med sevelamerhydrochloridtabletter doseret tre gange dagligt hos 79 hæmodialyse-patienter behandlet over to randomiserede 8-ugers behandlingsperioder (gennemsnitlig serumfosfat koncentration var  $1,5 \pm 0,3$  mmol/l for både sevelamercarbonat og sevelamerhydrochlorid). Det andet studie påviste, at sevelamercarbonatpulver doseret tre gange dagligt var ækvivalent med sevelamerhydrochloridtabletter doseret tre gange dagligt hos 31 hyperfosfatæmiske (defineret som serum-fosfat-niveauer  $\geq 1,78$  mmol/l) hæmodialyse-patienter over to randomiserede 4-ugers behandlingsperioder (gennemsnitlig serumfosfat koncentration var  $1,6 \pm 0,5$  mmol/l for sevelamercarbonatpulver og  $1,7 \pm 0,4$  mmol/l for sevelamerhydrochloridtabletter).

I de 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 kalciumacetat. Hos patienter med sekundær hyperparathyroidisme skal sevelamercarbonatanvendes sammen med flere andre behandlinger, som kan inkludere kalcium som tilskud, 1,25-dihydroxy-vitamin D<sub>3</sub> eller et analogpræparat, for at reducere niveauet af iPTH.

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

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

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

### Pædiatrisk population

Sikkerheden og effekten af sevelamercarbonat hos hyperfosfatæmiske 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  $0,8 \text{ m}^2$  til  $2,4 \text{ m}^2$ ) 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. Behandlingsresponsen blev opretholdt hos de pædiatriske patienter, der fik sevelamercarbonat i løbet af den 6-måneders 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. Behandlingsresponsen i den 2-ugers FDP blev ikke påvirket af legemsoverfladeareal, derimod blev der ikke observeret behandlingsrespons hos pædiatriske patienter med kvalificerende fosfatniveauer  $< 7,0$  mg/dL. De fleste bivirkninger rapporteret som relateret eller eventuelt relateret til sevelamercarbonat var af gastrointestinal karakter. Der blev ikke identificeret nye risici eller sikkerhedssignaler ved brug af sevelamercarbonat under studiet.



## 5.2 Farmakokinetiske egenskaber

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

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

## 5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Non-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 administreret 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.

Mangler 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 orale doser af sevelamerhydrochlorid via sondeernæring under organogenese, forekom en øgning af tidlig resorption 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 gennem 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 relativ legemsoverfladeareal).

## 6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

### 6.1 Hjælpestoffer

#### Tabletkerne:

Mikrokrystallinsk cellulose  
Natriumchlorid  
Zinkstearat

#### Filmovertræk:

Hypromellose (E464)  
Diacetyleret monoglycerid

Trykfarve:

Jernoxid sort (E172)

Propylenglycol

Isopropylalkohol

Hypromellose (E464)

## **6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

## **6.3 Opbevaringstid**

3 år

## **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Hold tabletbeholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

## **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

HDPE-tabletbeholder med børnesikret polypropylenlåg og folieinduktionsforsegling.

Hver tabletbeholder indeholder 30 eller 180 tabletter.

Pakninger af 1 tabletbeholder med 30 eller 180 tabletter (uden yderkarton) og en multipakning indeholdende 180 (6 tabletbeholdere à 30 stk.) tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

## **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Genzyme Europe B.V.

Paasheuvelweg 25

1105 BP Amsterdam

Holland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/09/521/001

EU/1/09/521/002

EU/1/09/521/003

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 10. juni 2009

Dato for seneste fornyelse: 20. februar 2019

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere information om Renvela findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Renvela pulver 0,8 g til oral suspension.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert brev indeholder 0,8 g sevelamercarbonat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til oral suspension.

Lysegult pulver.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

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

Renvela er også indiceret til kontrol af hyperfosfatæmi hos voksne patienter med kronisk nyresygdom, som ikke er i dialyse, men har et indhold af serumfosfat  $\geq 1,78$  mmol/l.

Renvela er indiceret til kontrol af hyperfosfatæmi hos pædiatriske patienter ( $> 6$  år og et legemsoverfladeareal  $> 0,75$  m<sup>2</sup>) med kronisk nyresygdom.

Renvela bør anvendes i forbindelse med flere andre behandlinger, der kan omfatte supplement af calcium, 1,25-dihydroxy vitamin D<sub>3</sub> eller et af dets 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 dagligt baseret på kliniske behov og serumfosfatniveau. Renvela skal tages tre gange dagligt sammen med måltider.

Patientens serumfosfatniveau	Samlet daglig dosis sevelamercarbonat fordelt på 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 efterfølgende titrering, se pkt. "Titrering og vedligeholdelse"

#### Børn/unge ( $> 6$ år og et legemsoverfladeareal $> 0,75$ m<sup>2</sup>)

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

Legemsoverfladeareal (m <sup>2</sup> )	Samlet daglig dosis sevelamercarbonat fordelt på 3 måltider/mellemmåltider per dag
> 0,75 til < 1,2	2,4 g**
≥ 1,2	4,8 g**

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

Patienter, der tidligere har taget fosfatbindere (baseret på sevelamerhydrochlorid eller kalcium), bør indgives Renvela på gram til gram basis under overvågning af serumfosfatniveauet for at sikre en optimal daglig dosis.

#### Titrering og vedligeholdelse

##### \*Voksne

For voksne patienter skal serumfosfatniveauet overvåges, og sevelamercarbonat dosis titreres med 0,8 g forøgelse tre gange daglig (2,4 g/dag) hver 2.-4. uge, indtil et acceptabelt serumfosfatniveau er nået. Serumfosfat koncentrationen skal måles jævnligt herefter.

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

##### \*\*Børn og unge (> 6 år og et legemsoverfladeareal > 0,75 m<sup>2</sup>)

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

#### Pædiatrisk dosis baseret på legemsoverfladeareal (m<sup>2</sup>)

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

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

#### Særlige populationer

##### Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre.

##### Nedsat leverfunktion

Der er ikke udført studier hos patienter med nedsat leverfunktion.

##### Pædiatrisk population

Virkingen og sikkerheden af Renvela for børn under 6 år eller hos børn med en legemsoverfladeareal under 0,75 m<sup>2</sup> er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

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

#### Administration

Oral anvendelse.

Hvert brev af 0,8 g pulver skal opløses i 30 ml vand inden indtagelse (se pkt. 6.6). Opløsningen skal indtages inden for 30 minutter efter forberedelse. Renvela skal tages sammen med mad og ikke på tom mave. Alternativt til vand kan pulveret opblandes i lidt væske eller mad (fx 120 ml/100 gram) og indtages inden for 30 minutter. Opvarm ikke Renvela pulver (fx i mikrobølgeovn) og tilsæt ikke pulveret til opvarmede madvarer eller væsker.

### ***(Instruktioner til pakning MED måleske)***

For at opnå den korrekte dosis skal måleskeen i pakningen anvendes til at afmåle 0,4 g Renvela pulver. Yderligere vejledning er beskrevet i indlægssedlen.

### ***(Instruktioner til pakning UDEN måleske)***

For at opnå den korrekte dosis, i tilfælde hvor indholdet i brevet skal deles, skal pakningen med 0,8 g indeholdende måleske anvendes.

## **4.3 Kontraindikationer**

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt 6.1.
- Hypofosfatæmi
- 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 og med serumfosfat < 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 inklusiv ubehandlet eller alvorlig gastroparese, retention af gastrisk indhold og abnorm eller uregelmæssig tarmbevægelse
- aktiv inflammatorisk tarmsygdom
- omfattende kirurgi af mave-tarm-kanalen

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

### Intestinal obstruktion og ileus/subileus

I meget sjældne tilfælde er intestinal obstruktion og ileus/subileus observeret hos patienter i behandling med sevelamerhydrochlorid (kapsler/tabletter), der indeholder samme aktive fragment som sevelamercarbonat. Obstipation kan være et første symptom. Obstiperede patienter skal overvåges nøje under behandling med Renvela. 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. For patienter, der ikke tager vitamintilskud, men får sevelamer, bør A-, D-, E- og K-vitaminindholdet vurderes jævnlige. Det anbefales at give vitamintilskud efter behov. Det anbefales, at patienter med kronisk nyresygdom, der ikke er i dialyse, får D-vitamintilskud (ca. 400 IU naturligt D-vitamin dagligt), hvilket kan være del af et multivitaminpræparat, der tages udover dosen af sevelamercarbonat. 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 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.

#### Hypokalcaemi/hyperkalcaemi

Patienter med kronisk nyresygdom kan udvikle hypokalcaemi eller hyperkalcaemi. Sevelamercarbonat indeholder ikke kalcium. Serumkalcium koncentrationen skal derfor måles jævnligt, og elementært kalcium bør gives som tilskud efter behov.

#### Metabolisk acidose

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

#### 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

Nøje monitorering af patienter med hypothyreose anbefales ved samtidig administration af sevelamercarbonat og levotyroxin (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 kalcium som tilskud, 1,25-dihydroxy-vitamin D<sub>3</sub> eller et analogpræparat, for at reducere niveauet af intakt paratyroideahormon (iPTH).

#### Inflammatoriske gastrointestinale sygdomme

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

#### Hjælpstoffer

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

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

#### Dialyse

Der er ikke gennemført interaktionsstudier på patienter i dialyse.

#### Ciprofloxacin

I interaktionsstudier med raske forsøgspersoner reducerede sevelamerhydrochlorid, der indeholder samme aktive fragment som sevelamercarbonat, biotilgængeligheden af ciprofloxacin med ca. 50 %, når dette blev administreret 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 administration af sevelamerhydrochlorid, uden kliniske konsekvenser

(fx afstødelse af transplanteret organ). Muligheden for en interaktion kan ikke udelukkes, og koncentrationerne af ciclosporin, mycophenolatmofetil og tacrolimus i blodet 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. Øget overvågning af thyreoideastimulerende hormon (TSH) koncentrationen anbefales derfor hos patienter, der får sevelamercarbonat og levothyroxin.

#### Antiarytmika og lægemidler mod krampeanfald

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

#### Protonpump hæmmere

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

#### Biotilgængelighed

Sevelamercarbonat absorberes ikke og kan påvirke biotilgængeligheden af andre lægemidler. Ved administration af et lægemiddel, hvor en reduktion af biotilgængeligheden kan have en klinisk signifikant påvirkning på sikkerheden eller virkningen, skal det pågældende lægemiddel administreres mindst en time inden eller tre timer efter sevelamercarbonat, eller lægen bør overveje at måle koncentrationerne i blodet.

#### 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 Fertilitet, graviditet og amning**

#### Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af sevelamer til gravide. Dyrestudier har påvist nogen reproduktionstoksisitet, når sevelamer administreres 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 ikke-absorberende 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 relativ legemsoverfladeareal.



#### 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

#### 4.8 Bivirkninger

##### Oversigt over sikkerhedsprofilen

De hyppigst forekommende ( $\geq 5\%$  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 efter markedsføring, er angivet efter hyppighed i skemaet nedenfor. Rapporteringsfrekvensen klassificeres som meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ) eller ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

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

\*post-marketing erfaring

<sup>1</sup> Se advarsel vedr. inflammatoriske gastrointestinale sygdomme pkt. 4.4

##### Pædiatrisk population

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

##### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#).

## 4.9 Overdosering

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

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

Der bør gives passende symptomatisk behandling.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Alle andre terapeutiske produkter, lægemidler til behandling af hyperkaliæmi og hyperfosfatæmi. ATC-kode: V03A E02.

#### Virkningsmekanisme

Renvela indeholder sevelamer, en ikke-absorberbar fosfatbindende krydsbunden polymer fri for metal og kalcium. Sevelamer indeholder adskillige aminer adskilt af et karbon fra polymerens hovedkæde, som protoneres i maven. Disse protonerede aminer binder negativt ladede ioner, som fx fosfat fra maden, i tarmen.

#### Farmakodynamisk virkning

Ved at binde fosfat i mave-tarm-kanalen og reducere absorption nedsætter sevelamer serumfosfat koncentrationen. Jævnlig måling af serumfosfat koncentrationen er altid nødvendig ved administration af fosfatbindere.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

I to randomiserede, cross-over kliniske studier har sevelamercarbonat vist sig at være terapeutisk ækvivalent med sevelamerhydrochlorid og er derfor effektivt til kontrol af serumfosfat koncentrationen hos patienter med kronisk nyresygdom i hæmodialyse. Studierne demonstrerede også at sevelamercarbonat i både tablet og pulver formulering tre gange dagligt er terapeutisk ækvivalente med sevelamerhydrochlorid.

Det første studie påviste, at sevelamercarbonatpiller doseret tre gange dagligt var ækvivalent med sevelamerhydrochloridpiller doseret tre gange dagligt hos 79 hæmodialyse-patienter behandlet over to randomiserede 8-ugers behandlingsperioder (gennemsnitlig serumfosfat koncentration var  $1,5 \pm 0,3$  mmol/l for både sevelamercarbonat og sevelamerhydrochlorid). Det andet studie påviste, at sevelamercarbonatpulver doseret tre gange dagligt var ækvivalent med sevelamerhydrochloridpiller doseret tre gange dagligt hos 31 hyperfosfatæmiske (defineret som serum-fosfat-niveauer  $\geq 1,78$  mmol/l) hæmodialyse-patienter over to randomiserede 4-ugers behandlingsperioder (gennemsnitlig serumfosfat koncentration var  $1,6 \pm 0,5$  mmol/l for sevelamercarbonatpulver og  $1,7 \pm 0,4$  mmol/l for sevelamerhydrochloridpiller).

I de 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 kalciumacetat. Hos patienter med sekundær hyperparathyroidisme skal sevelamercarbonat anvendes sammen med flere andre behandlinger, som kan inkludere kalcium som tilskud, 1,25-dihydroxy-vitamin D<sub>3</sub> eller et analogpræparat, for at reducere niveauet af iPTH.

I eksperimentelle dyremodeller er det blevet påvist, at sevelamer binder galdesyre *in vitro* og *in vivo*. Galdesyrebinding vha. ionbytterresiner er en dokumenteret metode til reduktion af kolesterol i blodet. I kliniske studier med sevelamer reduceredes både det gennemsnitlige total-kolesterol og LDL-kolesterol med 15-39 %. Reduktionen af kolesterol er blevet observeret efter 2 ugers behandling og vedligeholdt med langtidsbehandling. Triglycerider, HDL-kolesterol og albumin koncentrationerne forandrede ikke efter behandling med sevelamer.

Eftersom sevelamer binder galdesyre, 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 studie med et-års follow-up er det påvist, at virkningen af sevelamer på fosfat og calcium kunne vedligeholdes. Denne information stammer fra studier, i hvilke sevelamerhydrochlorid blev anvendt.

### Pædiatrisk population

Sikkerheden og effekten af sevelamercarbonat hos hyperfosfatemiske pædiatriske patienter med kronisk nyresygdom blev evalueret i et multicenterstudie med en 2-ugers randomiseret, placebo-kontrolleret, fast dosisperiode (FDP) efterfulgt af en 6 måneders enkelt-arm, åben dosistitreringsperiode (DTP). I alt blev 101 patienter (6 til 18 år med et legemsoverfladearealinterval på 0,8 m<sup>2</sup> til 2,4 m<sup>2</sup>) 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. Behandlingsresponsen blev opretholdt hos de pædiatriske patienter, der fik sevelamercarbonat i løbet af den 6-måneders 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. Behandlingsresponsen i den 2-ugers FDP blev ikke påvirket af legemsoverfladeareal, derimod blev der ikke observeret behandlingsrespons hos pædiatriske patienter med kvalificerende fosfatniveauer < 7,0 mg/dL. De fleste bivirkninger rapporteret som relateret eller eventuelt relateret til sevelamercarbonat var af gastrointestinal karakter. Der blev ikke identificeret nye risici eller sikkerhedssignaler ved brug af sevelamercarbonat under studiet.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

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

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

## **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Non-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 administreret 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.

Mangler 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 orale doser af sevelamerhydrochlorid via sondeernæring under organogenese, forekom en øgning af tidlig resorption 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 gennem 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 relativ legemsoverfladeareal).

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Propylenglykolalginat (E405)

Citronflødesmag

Natriumchlorid

Sucralose

Jernoxid gul (E172)

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

#### Efter rekonstituering

Den orale suspension skal indtages inden for 30 minutter.

Brevet skal kasseres efter 24 timers åbning.

#### ***(Instruktioner til pakning med måleske)***

Brevet skal bortskaffes 24 timer efter anbrud.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Breve af ethylenmethacrylsyre copolymer, polyester, LDPE og aluminium folielaminat, med varmemeforsigling.

Hvert brev indeholder 0,8 g sevelamercarbonat.

***(Instruktioner til pakning med måleske)***

Hver karton indeholder 90 breve samt en måleske til afmåling af 0,4 g dosis af pulveret.

## **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Pulveret skal opløses i 30 ml vand pr. brev inden indgivelse. Pulveret er lysegult og har citrusmag.

Pulveret kan også opblandes i kold væske eller uopvarmet mad (se pkt. 4.2). Pulveret bør ikke varmes op (fx i mikrobølgeovn).

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Genzyme Europe B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Holland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/09/521/008 90 breve  
EU/1/09/521/009 90 breve (med måleske)

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 10. juni 2009  
Dato for seneste fornyelse: 20. februar 2019

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere information om Renvela findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside  
<http://www.ema.europa.eu>.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Renvela pulver 1,6 g til oral suspension.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert brev indeholder 1,6 g sevelamercarbonat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til oral suspension.

Lysegult pulver.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

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

Renvela er også indiceret til kontrol af hyperfosfatæmi hos voksne patienter med kronisk nyresygdom, som ikke er i dialyse, men har et indhold af serumfosfat  $\geq 1,78$  mmol/l.

Renvela er indiceret til kontrol af hyperfosfatæmi hos pædiatriske patienter ( $> 6$  år og et legemsoverfladeareal  $> 0,75$  m<sup>2</sup>) med kronisk nyresygdom.

Renvela bør anvendes i forbindelse med flere andre behandlinger, der kan omfatte supplement af calcium, 1,25-dihydroxy vitamin D<sub>3</sub> eller et af dets 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 dagligt baseret på kliniske behov og serumfosfatniveau. Renvela skal tages tre gange dagligt sammen med måltider.

Patientens serumfosfatniveau	Samlet daglig dosis sevelamercarbonat fordelt på 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 efterfølgende titrering, se pkt. "Titrering og vedligeholdelse"

#### Børn/unge ( $> 6$ år og et legemsoverfladeareal $> 0,75$ m<sup>2</sup>)

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

Legemsoverfladeareal (m <sup>2</sup> )	Samlet daglig dosis sevelamercarbonat fordelt på 3 måltider/mellemmåltider per dag
> 0,75 til < 1,2	2,4 g**
≥ 1,2	4,8 g**

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

Patienter, der tidligere har taget fosfatbindere (baseret på sevelamerhydrochlorid eller kalcium), bør indgives Renvela på gram til gram basis under overvågning af serumfosfatniveauet for at sikre en optimal daglig dosis.

#### Titrering og vedligeholdelse

##### \*Voksne

For voksne patienter skal serumfosfatniveauet overvåges, og sevelamercarbonat dosis titreres med 0,8 g forøgelse tre gange daglig (2,4 g/dag) hver 2.-4. uge, indtil et acceptabelt serumfosfatniveau er nået. Serumfosfat koncentrationen skal måles jævnlige herefter.

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

##### \*\*Børn og unge (> 6 år og et legemsoverfladeareal > 0,75 m<sup>2</sup>)

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

#### Pædiatrisk dosis baseret på legemsoverfladeareal (m<sup>2</sup>)

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

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

#### Særlige populationer

##### Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre.

##### Nedsat leverfunktion

Der er ikke udført studier hos patienter med nedsat leverfunktion.

##### Pædiatrisk population

Virkingen og sikkerheden af Renvela for børn under 6 år eller hos børn med en legemsoverfladeareal under 0,75 m<sup>2</sup> er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

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

#### Administration

Oral anvendelse.

Hvert brev af 1,6 g pulver skal opløses i 40 ml vand inden indtagelse (se pkt. 6.6). Opløsningen skal indtages inden for 30 minutter efter forberedelse. Renvela skal tages sammen med mad og ikke på tom mave. Alternativt til vand kan pulveret opblandes i lidt væske eller mad (fx 120 ml/100 gram) og indtages inden for 30 minutter. Opvarm ikke Renvela pulver (fx i mikrobølgeovn) og tilsæt ikke pulveret til opvarmede madvarer eller væsker.

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

### 4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt 6.1.
- Hypofosfatæmi
- 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 og med serumfosfat < 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 tarmbevægelse
- aktiv inflammatorisk tarmsygdom
- omfattende kirurgi af mave-tarm-kanalen

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

#### Intestinal obstruktion og ileus/subileus

I meget sjældne tilfælde er intestinal obstruktion og ileus/subileus observeret hos patienter i behandling med sevelamerhydrochlorid (kapsler/tabletter), der indeholder samme aktive fragment som sevelamercarbonat. Obstipation kan være et første symptom. Obstiperede patienter skal overvåges nøje under behandling med Renvela. 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. For patienter, der ikke tager vitamintilskud, men får sevelamer, bør A-, D-, E- og K-vitaminindholdet vurderes jævnlige. Det anbefales at give vitamintilskud efter behov. Det anbefales, at patienter med kronisk nyresygdom, der ikke er i dialyse, får D-vitamintilskud (ca. 400 IU naturligt D-vitamin dagligt), hvilket kan være del af et multivitaminpræparat, der tages udover dosen af sevelamercarbonat. Det anbefales yderligere at overvåge niveauet 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 hyperkalcæmi. Sevelamercarbonat indeholder ikke kalcium. Serumkalcium koncentrationen skal derfor måles jævnlige, og elementært kalcium bør gives som tilskud efter behov.



### Metabolisk acidose

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

### 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

Nøje monitorering af patienter med hypothyreose anbefales ved samtidig administration af sevelamercarbonat og levotyroxin (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 kalcium som tilskud, 1,25-dihydroxy-vitamin D<sub>3</sub> eller et analogpræparat, for at reducere niveauet af intakt paratyroideahormon (iPTH).

### Inflammatoriske gastrointestinale sygdomme

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

### Hjælpstoffer

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

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

### Dialyse

Der er ikke gennemført interaktionsstudier på patienter i dialyse.

### Ciprofloxacin

I interaktionsstudier med raske forsøgspersoner reducerede sevelamerhydrochlorid, der indeholder samme aktive fragment som sevelamercarbonat, biotilgængeligheden af ciprofloxacin med ca. 50 %, når dette blev administreret 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 administration af sevelamerhydrochlorid, uden kliniske konsekvenser (fx afstødelse af transplanteret organ). Muligheden for en interaktion kan ikke udelukkes, og koncentrationerne af ciclosporin, mycophenolatmofetil og tacrolimus i blodet 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. Øget overvågning af thyreoideastimulerende hormon (TSH) koncentrationen anbefales derfor hos patienter, der får sevelamercarbonat og levothyroxin.

#### Antiarytmika og lægemidler mod krampeanfald

Patienter, der får antiarytmika til kontrol af arytmia og lægemidler mod krampeanfald til kontrol af krampelidelser, blev udelukket fra de kliniske studier. Derfor kan mulig reduktion i absorption ikke udelukkes. Antiarytmika bør tages mindst én time før eller tre timer efter Renvela, 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 ordinerings af protonpumpehæmmere til patienter, der samtidig behandles med Renvela. Fosfat-serum niveauet bør overvåges, og Renvela dosis justeret i overensstemmelse hermed.

#### Biotilgængelighed

Sevelamercarbonat absorberes ikke og kan påvirke biotilgængeligheden af andre lægemidler. Ved administration af et lægemiddel, hvor en reduktion af biotilgængeligheden kan have en klinisk signifikant påvirkning på sikkerheden eller virkningen, skal det pågældende lægemiddel administreres mindst en time inden eller tre timer efter sevelamercarbonat, eller lægen bør overveje at måle koncentrationerne i blodet.

#### 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 Fertilitet, graviditet og amning**

#### Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af sevelamer til gravide. Dyrestudier har påvist nogen reproduktionstoksisitet, når sevelamer administreres 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 ikke-absorberende 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 relativ legemsoverfladeareal.

### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

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

### **4.8 Bivirkninger**

#### Oversigt over sikkerhedsprofilen

De hyppigst forekommende ( $\geq 5\%$  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 efter markedsføring, er angivet efter hyppighed i skemaet nedenfor. Rapporteringsfrekvensen klassificeres som meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ) eller ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

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

\*post-marketing erfaring

<sup>1</sup> Se advarsel vedr. inflammatoriske gastrointestinale sygdomme pkt. 4.4

### Pædiatrisk population

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

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

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

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

Der bør gives passende symptomatisk behandling.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Alle andre terapeutiske produkter, lægemidler til behandling af hyperkaliæmi og hyperfosfatæmi. ATC-kode: V03A E02.

#### Virkningsmekanisme

Renvela indeholder sevelamer, en ikke-absorberbar fosfatbindende krydsbunden polymer fri for metal og kalcium. Sevelamer indeholder adskillige aminer adskilt af et karbon fra polymerens hovedkæde, som protoneres i maven. Disse protonerede aminer binder negativt ladede ioner, som fx fosfat fra maden, i tarmen.

#### Farmakodynamisk virkning

Ved at binde fosfat i mave-tarm-kanalen og reducere absorption nedsætter sevelamer serumfosfat koncentrationen. Jævnlig måling af serumfosfat koncentrationen er altid nødvendig ved administration af fosfatbindere.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

I to randomiserede, cross-over kliniske studier har sevelamercarbonat vist sig at være terapeutisk ækvivalent med sevelamerhydrochlorid og er derfor effektivt til kontrol af serumfosfat koncentrationen hos patienter med kronisk nyresygdom i hæmodialyse. Studierne demonstrerede også at sevelamercarbonat i både tablet og pulver formulering tre gange dagligt er terapeutisk ækvivalente med sevelamerhydrochlorid.

Det første studie påviste, at sevelamercarbonat-tabletter doseret tre gange dagligt var ækvivalent med sevelamerhydrochlorid-tabletter doseret tre gange dagligt hos 79 hæmodialyse-patienter behandlet over to randomiserede 8-ugers behandlingsperioder (gennemsnitlig serumfosfat koncentration var  $1,5 \pm 0,3$  mmol/l for både sevelamercarbonat og sevelamerhydrochlorid). Det andet studie påviste, at sevelamercarbonatpulver doseret tre gange dagligt var ækvivalent med sevelamerhydrochlorid-tabletter doseret tre gange dagligt hos 31 hyperfosfatæmiske (defineret som serum-fosfat-niveauer  $\geq 1,78$  mmol/l) hæmodialyse-patienter over to randomiserede 4-ugers behandlingsperioder (gennemsnitlig serumfosfat koncentration var  $1,6 \pm 0,5$  mmol/l for sevelamercarbonatpulver og  $1,7 \pm 0,4$  mmol/l for sevelamerhydrochlorid-tabletter).

I de 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 kalciumacetat. Hos patienter med sekundær hyperparathyroidisme skal sevelamercarbonat anvendes sammen med flere andre behandlinger, som kan inkludere kalcium som tilskud, 1,25-dihydroxy-vitamin D<sub>3</sub> eller et analogpræparat, for at reducere niveauet af iPTH.

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

Eftersom sevelamer binder galdesyre, 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 studie med et-års follow-up er det påvist, at virkningen af sevelamer på fosfat og calcium kunne vedligeholdes. Denne information stammer fra studier, i hvilke sevelamerhydrochlorid blev anvendt.

### Pædiatrisk population

Sikkerheden og effekten af sevelamercarbonat hos hyperfosfatemiske pædiatriske patienter med kronisk nyresygdom blev evalueret i et multicenterstudie med en 2-ugers randomiseret, placebo-kontrolleret, fast dosisperiode (FDP) efterfulgt af en 6 måneders enkelt-arm, åben, dosistitreringsperiode (DTP). I alt blev 101 patienter (6 til 18 år med et legemsoverfladearealinterval på 0,8 m<sup>2</sup> til 2,4 m<sup>2</sup>) 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. Behandlingsresponsen blev opretholdt hos de pædiatriske patienter, der fik sevelamercarbonat i løbet af den 6-måneders 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. Behandlingsresponsen i den 2-ugers FDP blev ikke påvirket af legemsoverfladeareal, derimod blev der ikke observeret behandlingsrespons hos pædiatriske patienter med kvalificerende fosfatniveauer < 7,0 mg/dL. De fleste bivirkninger rapporteret som relateret eller eventuelt relateret til sevelamercarbonat var af gastrointestinal karakter. Der blev ikke identificeret nye risici eller sikkerhedssignaler ved brug af sevelamercarbonat under studiet.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

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

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

## **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Non-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 administreret 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.

Mangler 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 orale doser af sevelamerhydrochlorid via sondeernæring under organogenese, forekom en øgning af tidlig resorption 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 gennem 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 relativ legemsoverfladeareal).

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Propylenglykolalginat (E405)

Citronflødesmag

Natriumchlorid

Sucralose

Jernoxid gul (E172)

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

#### Efter rekonstituering

Den orale suspension skal indtages inden for 30 minutter.

Brevet skal kasseres efter 24 timers åbning.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Breve af ethylenmethacrylsyre copolymer, polyester, LDPE og aluminium folielaminat, med varmesegling.

Hvert brev indeholder 1,6 g sevelamercarbonat. Hver karton indeholder 60 eller 90 breve.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Pulveret skal opløses i 40 ml vand pr. brev inden indgivelse. Pulveret er lysegult og har citrusmag.

Pulveret kan også opblandes i kold væske eller uopvarmet mad (se pkt. 4.2). Pulveret bør ikke varmes op (fx i mikrobølgeovn).

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Genzyme Europe B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/09/521/004  
EU/1/09/521/005

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 10. juni 2009  
Dato for seneste fornyelse: 20. februar 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere information om Renvela findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside  
<http://www.ema.europa.eu>

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Renvela pulver 2,4 g til oral suspension.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert brev indeholder 2,4 g sevelamercarbonat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til oral suspension.

Lysegult pulver.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

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

Renvela er også indiceret til kontrol af hyperfosfatæmi hos voksne patienter med kronisk nyresygdom, som ikke er i dialyse, men har et indhold af serumfosfat  $\geq 1,78$  mmol/l.

Renvela er indiceret til kontrol af hyperfosfatæmi hos pædiatriske patienter ( $> 6$  år og et legemsoverfladeareal  $> 0,75$  m<sup>2</sup>) med kronisk nyresygdom.

Renvela bør anvendes i forbindelse med flere andre behandlinger, der kan omfatte supplement af calcium, 1,25-dihydroxy vitamin D<sub>3</sub> eller et af dets 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 dagligt baseret på kliniske behov og serumfosfatniveau. Renvela skal tages tre gange dagligt sammen med måltider.

Patientens serumfosfatniveau	Samlet daglig dosis sevelamercarbonat fordelt på 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 efterfølgende titrering, se pkt. "Titrering og vedligeholdelse"

#### Børn/unge ( $> 6$ år og et legemsoverfladeareal $> 0,75$ m<sup>2</sup>)

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



Legemsoverfladeareal (m <sup>2</sup> )	Samlet daglig dosis sevelamercarbonat fordelt på 3 måltider/mellemmåltider per dag
> 0,75 til < 1,2	2,4 g**
≥ 1,2	4,8 g**

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

Patienter, der tidligere har taget fosfatbindere (baseret på sevelamerhydrochlorid eller kalcium), bør indgives Renvela på gram til gram basis under overvågning af serumfosfatniveauet for at sikre en optimal daglig dosis.

#### Titrering og vedligeholdelse

##### \*Voksne

For voksne patienter skal serumfosfatniveauet overvåges, og sevelamercarbonat dosis titreres med 0,8 g forøgelse tre gange daglig (2,4 g/dag) hver 2.-4. uge, indtil et acceptabelt serumfosfatniveau er nået. Serumfosfat koncentrationen skal måles jævnlige herefter.

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

##### \*\*Børn og unge (> 6 år og et legemsoverfladeareal > 0,75 m<sup>2</sup>)

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

#### Pædiatrisk dosis baseret på legemsoverfladeareal (m<sup>2</sup>)

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

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

#### Særlige populationer

##### Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre.

##### Nedsat leverfunktion

Der er ikke udført studier hos patienter med nedsat leverfunktion.

##### Pædiatrisk population

Virkingen og sikkerheden af Renvela for børn under 6 år eller hos børn med en legemsoverfladeareal under 0,75 m<sup>2</sup> er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

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

#### Administration

Oral anvendelse.

Hvert brev af 2,4 g pulver skal opløses i 60 ml vand inden indtagelse (se pkt. 6.6). Opløsningen skal indtages inden for 30 minutter efter forberedelse. Renvela skal tages sammen med mad og ikke på tom mave. Alternativt til vand kan pulveret opblandes i lidt væske eller mad (fx 120 ml/100 gram) og indtages inden for 30 minutter. Opvarm ikke Renvela pulver (fx i mikrobølgeovn) og tilsæt ikke pulveret til opvarmede madvarer eller væsker.

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

### 4.3 Kontraindikationer

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt 6.1.
- Hypofosfatæmi
- 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 og med serumfosfat < 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 tarmbevægelse
- aktiv inflammatorisk tarmsygdom
- omfattende kirurgi af mave-tarm-kanalen

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

#### Intestinal obstruktion og ileus/subileus

I meget sjældne tilfælde er intestinal obstruktion og ileus/subileus observeret hos patienter i behandling med sevelamerhydrochlorid (kapsler/tabletter), der indeholder samme aktive fragment som sevelamercarbonat. Obstipation kan være et første symptom. Obstiperede patienter skal overvåges nøje under behandling med Renvela. 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. For patienter, der ikke tager vitamintilskud, men får sevelamer, bør A-, D-, E- og K-vitaminindholdet vurderes jævnlige. Det anbefales at give vitamintilskud efter behov. Det anbefales, at patienter med kronisk nyresygdom, der ikke er i dialyse, får D-vitamintilskud (ca. 400 IU naturligt D-vitamin dagligt), hvilket kan være del af et multivitaminpræparat, der tages udover dosen af sevelamercarbonat. Det anbefales yderligere at overvåge niveauet 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 hyperkalcæmi. Sevelamercarbonat indeholder ikke kalcium. Serumkalcium koncentrationen skal derfor måles jævnlige, og elementært kalcium bør gives som tilskud efter behov.

### Metabolisk acidose

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

### 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

Nøje monitorering af patienter med hypothyreose anbefales ved samtidig administration af sevelamercarbonat og levotyroxin (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 kalcium som tilskud, 1,25-dihydroxy-vitamin D<sub>3</sub> 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/ cœcum) 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.

### Hjælpstoffer

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

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

### Dialyse

Der er ikke gennemført interaktionsstudier på patienter i dialyse.

### Ciprofloxacin

I interaktionsstudier med raske forsøgspersoner reducerede sevelamerhydrochlorid, der indeholder samme aktive fragment som sevelamercarbonat, biotilgængeligheden af ciprofloxacin med ca. 50 %, når dette blev administreret 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 administration af sevelamerhydrochlorid, uden kliniske konsekvenser (fx afstødelse af transplanteret organ). Muligheden for en interaktion kan ikke udelukkes, og koncentrationerne af ciclosporin, mycophenolatmofetil og tacrolimus i blodet 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. Øget overvågning af thyreoideastimulerende hormon (TSH) koncentrationen anbefales derfor hos patienter, der får sevelamercarbonat og levothyroxin.

### Antiarytmika og lægemidler mod krampeanfald

Patienter, der får antiarytmika til kontrol af arytmie og lægemidler mod krampeanfald til kontrol af krampelidelser, blev udelukket fra de kliniske studier. Derfor kan mulig reduktion i absorption ikke udelukkes. Antiarytmika bør tages mindst én time før eller tre timer efter Renvela, 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 ordinerings af protonpumpehæmmere til patienter, der samtidig behandles med Renvela. Fosfat-serum niveauet bør overvåges, og Renvela dosis justeret i overensstemmelse hermed.

### Biotilgængelighed

Sevelamercarbonat absorberes ikke og kan påvirke biotilgængeligheden af andre lægemidler. Ved administration af et lægemiddel, hvor en reduktion af biotilgængeligheden kan have en klinisk signifikant påvirkning på sikkerheden eller virkningen, skal det pågældende lægemiddel administreres mindst en time inden eller tre timer efter sevelamercarbonat, eller lægen bør overveje at måle koncentrationerne i blodet.

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 Fertilitet, graviditet og amning**

### Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af sevelamer til gravide. Dyrestudier har påvist nogen reproduktionstoksisitet, når sevelamer administreres til rotter i høje doser (se pkt. 5.3). Det er også blevet påvist, at sevelamer reducerer absorption af flere vitaminer, inklusiv 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-absorberende 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 relativ legemsoverfladeareal.

## **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

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

## **4.8 Bivirkninger**

### Oversigt over sikkerhedsprofilen

De hyppigst forekommende ( $\geq 5\%$  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 efter markedsføring, er angivet efter hyppighed i skemaet nedenfor. Rapporteringsfrekvensen klassificeres som meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ) eller ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

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

\*post-marketing erfaring

<sup>1</sup> Se advarsel vedr. inflammatoriske gastrointestinale sygdomme pkt. 4.4

### Pædiatrisk population

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

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

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

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

Der bør gives passende symptomatisk behandling.

## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Alle andre terapeutiske produkter, lægemidler til behandling af hyperkaliæmi og hyperfosfatæmi. ATC-kode: V03A E02.

#### Virkningsmekanisme

Renvela indeholder sevelamer, en ikke-absorberbar fosfatbindende krydsbunden polymer fri for 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 fx fosfat fra maden, i tarmen.

#### Farmakodynamisk virkning

Ved at binde fosfat i mave-tarm-kanalen og reducere absorption nedsætter sevelamer serumfosfat koncentrationen. Jævnlig måling af serumfosfat koncentrationen er altid nødvendig ved administration af fosfatbindere.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

I to randomiserede, cross-over kliniske studier har sevelamercarbonat vist sig at være terapeutisk ækvivalent med sevelamerhydrochlorid og er derfor effektivt til kontrol af serumfosfat koncentrationen hos patienter med kronisk nyresygdom i hæmodialyse. Studierne demonstrerede også at sevelamercarbonat i både tablet og pulver formulering tre gange dagligt er terapeutisk ækvivalent med sevelamerhydrochlorid.

Det første studie påviste, at sevelamercarbonattabletter doseret tre gange dagligt var ækvivalent med sevelamerhydrochloridtabletter doseret tre gange dagligt hos 79 hæmodialyse-patienter behandlet over to randomiserede 8 ugers behandlingsperioder (gennemsnitlig serumfosfat koncentration var  $1,5 \pm 0,3$  mmol/l for både sevelamercarbonat og sevelamerhydrochlorid). Det andet studie påviste, at sevelamercarbonatpulver doseret tre gange dagligt var ækvivalent med sevelamerhydrochloridtabletter doseret tre gange dagligt hos 31 hyperfosfatæmiske (defineret som serum-fosfat-niveauer  $\geq 1,78$  mmol/l) hæmodialyse-patienter over to randomiserede 4-ugers behandlingsperioder (gennemsnitlig serumfosfat koncentration var  $1,6 \pm 0,5$  mmol/l for sevelamercarbonatpulver og  $1,7 \pm 0,4$  mmol/l for sevelamerhydrochloridtabletter).

I de 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 D<sub>3</sub> eller et analogpræparat, for at reducere niveauet af iPTH.

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

Eftersom sevelamer binder galdesyre, 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 studie med et-års follow-up er det påvist, at virkningen af sevelamer på fosfat og calcium kunne vedligeholdes. Denne information stammer fra studier, i hvilke sevelamerhydrochlorid blev anvendt.

### Pædiatrisk population

Sikkerheden og effekten af sevelamercarbonat hos hyperfosfatemiske pædiatriske patienter med kronisk nyresygdom blev evalueret i et multicenterstudie med en 2-ugers randomiseret, placebo-kontrolleret, fast dosisperiode (FDP) efterfulgt af en 6 måneders enkelt-arm, åben, dosistitreringsperiode (DTP). I alt blev 101 patienter (6 til 18 år med et legemsoverfladearealinterval på 0,8 m<sup>2</sup> til 2,4 m<sup>2</sup>) 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. Behandlingsresponsen blev opretholdt hos de pædiatriske patienter, der fik sevelamercarbonat i løbet af den 6-måneders 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. Behandlingsresponsen i den 2-ugers FDP blev ikke påvirket af legemsoverfladeareal, derimod blev der ikke observeret behandlingsrespons hos pædiatriske patienter med kvalificerende fosfatniveauer < 7,0 mg/dL. De fleste bivirkninger rapporteret som relateret eller eventuelt relateret til sevelamercarbonat var af gastrointestinal karakter. Der blev ikke identificeret nye risici eller sikkerhedssignaler ved brug af sevelamercarbonat under studiet.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

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

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

## **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Non-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 administreret 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.

Mangler 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 orale doser af sevelamerhydrochlorid via sondeernæring under organogenese, forekom en øgning af tidlig resorption 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 gennem 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 relativ legemsoverfladeareal).

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpemidler**

Propylenglykolalginat (E405)

Citronflødesmag

Natriumchlorid

Sucralose

Jernoxid gul (E172)

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

3 år.

#### Efter rekonstituering

Den orale suspension skal indtages inden for 30 minutter.

Brevet skal kasseres efter 24 timers åbning.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Breve af ethylenmethacrylsyre copolymer, polyester, LDPE og aluminium folielaminat, med varmesegling.

Hvert brev indeholder 2,4 g sevelamercarbonat. Hver karton indeholder 60 eller 90 breve.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Pulveret skal opløses i 60 ml vand pr. brev inden indgivelse. Pulveret er lysegult og har citrusmag.

Pulveret kan også opblandes i kold væske eller uopvarmet mad (se pkt. 4.2). Pulveret bør ikke varmes op (fx i mikrobølgeovn).

Ikke anvendte lægemidler samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.



**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Genzyme Europe B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/09/521/006  
EU/1/09/521/007

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 10. juni 2009  
Dato for seneste fornyelse: 20. februar 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere information om Renvela findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside  
<http://www.ema.europa.eu>

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Genzyme Ltd.  
37 Hollands Road  
Haverhill, Suffolk  
CB9 8PB  
Storbritannien

Genzyme Ireland Ltd.  
IDA Industrial Park  
Old Kilmeaden Road  
Waterford  
Irland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet er receptpligtigt.

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**ETIKET – TABLETBEHOLDER MED 30 TABLETTER (MED YDRE KARTON)**

**ETIKET – TABLETBEHOLDER MED 180 TABLETTER (UDEN YDRE KARTON INKLUSIVE BLÅ BOKS)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Renvela 800 mg filmovertrukne tabletter  
sevelamercarbonat

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 800 mg sevelamercarbonat.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 filmovertrukne tabletter  
180 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Oral anvendelse.  
Tabletterne skal synkes hele. Må ikke tygges.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Hold tabletbeholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Genzyme Europe B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Holland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/09/521/001 30 filmovertrukne tabletter  
EU/1/09/521/003 180 filmovertrukne tabletter

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Renvela  
800 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Kun til tabletbeholder etiket for 180 tabletter:  
Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

Kun til tabletbeholder etiket for 180 tabletter:  
PC:  
SN:  
NN:

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON INKLUSIVE BLÅ BOKS – TABLETBEHOLDER MED 30 TABLETTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Renvela 800 mg filmovertrukne tabletter  
sevelamercarbonat

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 800 mg sevelamercarbonat.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Oral anvendelse.  
Tabletterne skal synkes hele. Må ikke tygges.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Hold tabletbeholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**



**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Genzyme Europe B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Holland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/09/521/001

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Renvela  
800 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**ETIKET – TABLETBEHOLDER MED 30 TABLETTER (MULTIPAKNING)**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Renvela 800 mg filmovertrukne tabletter  
sevelamercarbonat

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 800 mg sevelamercarbonat.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

30 filmovertrukne tabletter. Del af en multipakning, må ikke sælges separat.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Oral anvendelse.  
Tabletterne skal synkes hele. Må ikke tygges.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Hold tabletbeholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Genzyme Europe B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Holland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/09/521/002

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT****17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON INKLUSIVE BLÅ BOKS – MULTIPAKNING MED 180 (6 TABLETBEHOLDERE MED 30) TABLETTER**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Renvela 800 mg filmovertrukne tabletter  
sevelamercarbonat

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 800 mg sevelamercarbonat.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

180 (6 glas med 30) filmovertrukne tabletter

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Tabletterne skal synkes hele. Må ikke tygges.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Hold tabletbeholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Genzyme Europe B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Holland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/09/521/002 180 (6 glas med 30) filmovertrukne tabletter

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Renvela  
800 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**ETIKET – BREVE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Renvela 0,8 g pulver til oral suspension  
sevelamercarbonat

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert brev indeholder 0,8 g sevelamercarbonat.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til oral suspension

0,8 g pulver

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

Efter rekonstituering  
Den orale suspension skal indtages inden for 30 minutter.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Genzyme Europe B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Holland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/09/521/008      90 breve  
EU/1/09/521/009      90 breve (med måleske)

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT****17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Renvela 0,8 g pulver til oral suspension  
sevelamercarbonat

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert brev indeholder 0,8 g sevelamercarbonat.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til oral suspension  
90 breve

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

Efter rekonstituering  
Den orale suspension skal indtages inden for 30 minutter.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**



**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Genzyme Europe B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Holland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/09/521/008	90 breve
EU/1/09/521/009	90 breve (med måleske)

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Renvela  
0,8 g

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON – KARTON MED 60 eller 90 BREVE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Renvela 1,6 g pulver til oral suspension  
sevelamercarbonat

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert brev indeholder 1,6 g sevelamercarbonat.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til oral suspension  
60 breve  
90 breve

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

Efter rekonstituering  
Den orale suspension skal indtages inden for 30 minutter.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Genzyme Europe B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Holland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/09/521/004  
EU/1/09/521/005

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSEKATEGORI FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Renvela  
1,6 g

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**ETIKET – BREVE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Renvela 1,6 g pulver til oral suspension  
sevelamercarbonat

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert brev indeholder 1,6 g sevelamercarbonat.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til oral suspension

1,6 g pulver

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

Efter rekonstituering  
Den orale suspension skal indtages inden for 30 minutter.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Genzyme Europe B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Holland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/09/521/004  
EU/1/09/521/005

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON – KARTON MED 60 eller 90 BREVE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Renvela 2,4 g pulver til oral suspension  
sevelamercarbonat

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert brev indeholder 2,4 g sevelamercarbonat.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til oral suspension  
60 breve  
90 breve

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

Efter rekonstituering  
Den orale suspension skal indtages inden for 30 minutter.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Genzyme Europe B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Holland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/09/521/006  
EU/1/09/521/007

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Renvela  
2,4 g

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**ETIKET – BREVE**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Renvela 2,4 g pulver til oral suspension  
sevelamercarbonat

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert brev indeholder 2,4 g sevelamercarbonat.

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til oral suspension

2,4 g pulver

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral anvendelse.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

Efter rekonstituering  
Den orale suspension skal indtages inden for 30 minutter.

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE  
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**



**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Genzyme Europe B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Holland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/09/521/006  
EU/1/09/521/007

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til brugeren

### Renvela 800 mg filmovertrukne tabletter sevelamercarbonat

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Renvela
3. Sådan skal du tage Renvela
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Det aktive stof i Renvela er sevelamercarbonat. Det binder fosfat fra maden i fordøjelseskanalen og nedsætter på denne måde fosfat niveauet i blodet.

Dette lægemiddel anvendes til kontrol af hyperfosfatæmi (forhøjet fosfat niveauer) hos:

- voksne patienter i dialyse (en blodrensningsteknik). Det kan anvendes til patienter i hæmodialyse (ved hjælp af en blodfiltreringsmaskine) eller peritonealdialyse (hvor væske pumpes ind i bughulen og en indre membran i kroppen filtrerer blodet);
- patienter med kronisk (langvarig) nyresygdom, som ikke er i dialyse, og har en serum (blod) fosfat niveau lig med eller over 1,78 mmol/l.

Dette lægemiddel bør anvendes med andre behandlinger såsom calciumtilskud og D-vitamin for at forhindre udviklingen af knoglesygdom.

Et øget indhold af serumfosfat kan føre til hårde aflejringer i din krop, kaldet forkalkning. Aflejringerne kan gøre dine blodkar stive og gøre det mere besværligt for blodet at blive pumpet rundt i kroppen. Et øget niveau af fosfat i blodet kan også medføre hudkløe, røde øjne og smerter i knogler eller knoglebrud.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at tage Renvela

##### Tag ikke Renvela

- hvis du er allergisk over for det aktive stof eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).
- hvis du har et lavt indhold af fosfat i blodet (lægen måler dette)
- hvis du har tilstoppede tarme

##### Advarsler og forsigtighedsregler

Hvis et eller flere af følgende punkter gælder for dig, skal du tale med lægen, før du tager Renvela:

- hvis du har problemer med at synke. Din læge kan ordinere Renvela pulver til oral suspension
- hvis du har problemer med motiliteten (bevægeligheden) i maven og tarmene

- hvis du ofte er syg
- hvis du har aktiv betændelse i tarmen
- hvis du har fået en større operation i maven eller tarmene
- hvis du har en alvorlig inflammatorisk tarmsygdom.

Tal med din læge, mens du tager Renvela:

- hvis du oplever svære mavesmerter, mave eller tarmsygdomme, eller blod i afføringen (gastrointestinal blødning). Disse symptomer kan skyldes opbygning af sevelamerkrystaller i tarmen. Kontakt din læge, der vil beslutte om behandlingen skal fortsættes eller ej.

#### *Øvrige behandlinger:*

På grund af enten din nyresygdom eller din dialysebehandling kan følgende gælde for dig:

- Du kan få enten et højt eller lavt indhold af kalk i blodet. Eftersom dette lægemiddel ikke indeholder kalk, kan lægen ordinere et kalktilskud i form af tabletter.
- Du kan have for lidt D-vitamin i blodet. Lægen vil derfor måle indholdet af D-vitamin i dit blod og udskrive et D-vitamintilskud, hvis det er nødvendigt. Hvis du ikke tager multivitaminer, kan indholdet af A-, E- og K-vitamin samt folinsyre i dit blod blive for lavt. Lægen vil derfor eventuelt måle indholdet af disse vitaminer og ordinere vitamintilskud, hvis det er nødvendigt.
- har forstyrret indhold af bikarbonat i blodet, og øget surhedsgrad i blodet og andre kropsvæv. Din læge bør overvåge indholdet af bikarbonat i dit blod.

#### *Patienter i peritonealdialyse:*

Du kan udvikle bughindebetændelse (peritonitis) i forbindelse med peritonealdialysen. Risikoen herfor kan reduceres ved nøje at følge anvisningerne, når poserne udskiftes. Tal straks med lægen, hvis du oplever nye tegn eller symptomer på mavebesvær, oppustet mave, mavesmerter, ømhed i maven, stivhed i maven, forstoppelse, feber, kulderystninger, kvalme eller opkastning.

#### **Børn**

Sikkerheden og virkningen af Renvela er ikke undersøgt for børn (under 6 år). Derfor anbefales dette lægemiddel ikke til børn under 6 år.

#### **Brug af anden medicin sammen med Renvela**

Fortæl det altid til lægen, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

- Renvela må ikke tages på samme tid som ciprofloxacin (antibiotikum).
- Hvis du tager medicin for problemer med hjerterytmen eller for epilepsi, skal du fortælle det til lægen, inden du tager Renvela.
- Virkningen af medicin såsom ciclosporin, mycophenolatmofetil og tacrolimus (medicin der anvendes til at hæmme immunsystemet) kan blive reduceret af Renvela. Lægen vil rådgive dig, hvis du tager disse lægemidler.
- Underskud af stofskiftehormoner ses i sjældne tilfælde hos visse personer, der tager levothyroxin (bruges til at behandle lavt indhold af tyreoidhormon) og Renvela. Derfor vil lægen nøje måle indholdet af tyreoid-stimulerende hormon i dit blod.
- Medicin til behandling af halsbrand og reflux fra din mave eller spiserør, såsom omeprazol, pantoprazol eller lansoprazol, kendt som "protonpumpehæmmere", kan nedsætte Renvelas virkning. Din læge kan måle fosfatniveauet i dit blod.

Lægen vil jævnligt kontrollere vekselvirkningen mellem Renvela og eventuel anden medicin.

I nogle tilfælde, hvor Renvela tages sammen med anden medicin, vil lægen rådgive dig, hvis du skal tage den anden medicin 1 time før eller 3 timer efter, at du har taget Renvela. Lægen vil måske også måle indholdet af den anden medicin i dit blod.

### **Graviditet og amning**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel.

Den mulige risiko ved at tage Renvela under graviditet er ukendt. Tal med din læge, som vil afgøre, om du kan fortsætte behandlingen med Renvela.

Det vides ikke om Renvela udskilles i modermælken, og kan påvirke din baby. Tal med din læge, som vil beslutte, om du kan amme din baby eller ej, og om det er nødvendigt at stoppe behandling med Renvela.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Det er usandsynligt, at Renvela påvirker din evne til at køre eller betjene maskiner.

### **Hjælpestoffer**

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

## **3. Sådan skal du tage Renvela**

Tag altid Renvela nøjagtigt efter lægens anvisning. Lægen fastsætter doseringen ud fra indholdet af fosfat i dit blod.

Den anbefalede startdosis af Renvela-tabletter for voksne og ældre er en til to tabletter af 800 mg sammen med hvert hovedmåltid 3 gange dagligt. Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Tag Renvela efter eller sammen med din mad.

Tabletterne skal synkes hele. De må ikke knuses, tygges eller brækkes i stykker.

I starten vil lægen måle indholdet af fosfat i dit blod hver 2.-4. uge og ændrer om nødvendigt doseringen af Renvela, så indholdet af fosfat kommer til at ligge på et passende niveau.

Følg den diæt, din læge har ordineret.

### **Hvis du har taget for meget Renvela**

Hvis du tror, at du har taget for meget, skal du straks kontakte lægen.

### **Hvis du har glemt at tage Renvela**

Hvis du har glemt en dosis, skal du springe den over og tage næste dosis til sædvanlig tid sammen med et måltid. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

### **Hvis du holder op med at tage Renvela**

Det er vigtigt, at du tager Renvela, for at opretholde et passende fosfatindhold i dit blod. Hvis du holder op med at tage Renvela kan det medføre alvorlige konsekvenser som forkalkning i blodkarrene. Hvis du overvejer at stoppe din Renvela-behandling, skal du først kontakte din læge eller apotekspersonalet. Spørg lægen eller apoteketspersonalet, hvis du har yderligere spørgsmål om brugen af dette lægemiddel.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Forstoppelse er en meget almindelig bivirkning (kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer). Det kan være et tidligt symptom på tilstopning af tarmene. I tilfælde af forstoppelse, skal du fortælle det til lægen eller apotekspersonalet.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige. Hvis du får nogen af de følgende bivirkninger, skal du omgående søge lægehjælp:

- Allergisk reaktion (symptomer omfatter udslæt, nældefeber, hævelse, vejrtrækningsproblemer). Dette er en meget sjælden bivirkning (kan påvirke op til 1 ud af 10.000 personer).
- Tilstopning af tarmene er blevet rapporteret (symptomer omfatter alvorlig oppustethed, mavesmerter, hævelse eller kramper, alvorlig forstoppelse). Frekvensen er ikke kendt (frekvensen kan ikke estimeres ud fra de tilgængelige data).
- Perforering af tarmvæggen er blevet rapporteret (symptomer omfatter alvorlige mavesmerter, kulderystelser, feber, kvalme, opkastning, eller ømhed i maven). Frekvensen er ikke kendt.
- Blødning i tarmene, tyktarmsbetændelse og krystalaflejring i tarmene er blevet rapporteret. Frekvensen er ikke kendt.

Andre bivirkninger er rapporteret hos patienter, der tager Renvela:

Meget almindelig:

Opkastning, øvre mavesmerter, kvalme

Almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer):

Diarré, mavesmerter, fordøjelsesbesvær, luft i maven

Ikke kendt:

Tilfælde af kløe, hududslæt, nedsat tarmbevægelse (motilitet).

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Hold tabletkholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

**Renvela indeholder:**

- Aktivt stof: sevelamercarbonat. Hver filmovertrukken tablet indeholder 800 mg sevelamercarbonat.

- Øvrige indholdsstoffer: mikrokrySTALLinsk cellulose, natriumchlorid og zinkstearat. Filmovertrækket indeholder hypromellose (E464) og diacetyleret monoglycerid. Trykfarven indeholder jernoxid sort (E172), isopropylalkohol, propylenglycol og hypromellose (E464).

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Renvela filmovertrukne tabletter er hvide og har Renvela 800 trykt på den ene side. Tabletterne er pakket i HDPE-tabletbeholdere med børnesikret polypropylenlåg og induktionsforsegling.

Pakningsstørrelser:

Hver tabletbeholder indeholder 30 tabletter eller 180 tabletter

Pakningsner med 1 tabletbeholder med 30 eller 180 tabletter (uden yderkarton) og en multipakning med 180 tabletter (6 tabletbeholdere med 30 tabletter)

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

Genzyme Europe B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Holland

#### **Fremstiller:**

Genzyme Ltd.  
37 Hollands Road  
Haverhill, Suffolk  
CB9 8PB  
Storbritannien

Genzyme Ireland Ltd.  
IDA Industrial Park  
Old Kilmeaden Road  
Waterford  
Irland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien/  
Luxembourg/Luxemburg**  
Sanofi Belgium  
Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

**Lietuva**  
UAB „SANOFI-AVENTIS LIETUVA“  
Tel. +370 5 275 5224

**България**  
SANOFI BULGARIA EOOD  
Тел: +359 2 9705300

**Magyarország**  
SANOFI-AVENTIS Zrt  
Tel: +36 1 505 0050

**Česká republika**  
sanofi-aventis, s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**Malta**  
Sanofi Malta Ltd  
Tel: +356 21493022

**Danmark**  
Sanofi A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

**Nederland**  
sanofi-aventis Netherlands B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel: +49 (0)180 2 222010

**Eesti**

sanofi-aventis Estonia OÜ  
Tel. +372 6 273 488

**Ελλάδα**

sanofi-aventis AEBE  
Τηλ: +30 210 900 1600

**España**

sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**France**

sanofi-aventis France  
Tél : 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

sanofi-aventis Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 600 34 00

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd T/A SANOFI  
Tel: +353 (0) 1 4035 600

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.p.A.  
Tel: 800.536 389

**Κύπρος**

sanofi-aventis Cyprus Ltd.  
Τηλ: +357 22 871600

**Latvija**

sanofi-aventis Latvia SIA  
Tel: +371 67 33 24 51

**Norge**

sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: + 47 67 10 71 00

**Österreich**

sanofi-aventis GmbH  
Tel: + 43 1 80 185 - 0

**Polska**

sanofi-aventis Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 280 00 00

**Portugal**

Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 21 35 89 400

**România**

Sanofi Romania SRL  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**

sanofi-aventis d.o.o.  
Tel: +386 1 560 4800

**Slovenská republika**

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.  
Tel.: +421 2 33 100 100

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy  
Puh/Tel: + 358 201 200 300

**Sverige**

Sanofi AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**United Kingdom**

Sanofi  
Tel: +44 (0) 845 372 7101

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om Renvela på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside  
<http://www.ema.europa.eu>.



## **Indlægsseddel: Information til brugeren**

### **Renvela 0,8 g pulver til oral suspension** sevelamercarbonat

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### **Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Renvela
3. Sådan skal du tage Renvela
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

Det aktive stof i Renvela er sevelamercarbonat. Det binder fosfat fra maden i fordøjelseskanalen og nedsætter på denne måde fosfat niveauet i blodet.

Dette lægemiddel anvendes til kontrol af hyperfosfatæmi (forhøjet fosfat niveauer) hos:

- voksne patienter i dialyse (en blodrensningsteknik). Det kan anvendes til patienter i hæmodialyse (ved hjælp af en blodfiltreringsmaskine) eller peritonealdialyse (hvor væske pumpes ind i bughulen og en indre membran i kroppen filtrerer blodet);
- voksne patienter med kronisk (langvarig) nyresygdom, som ikke er i dialyse, og har en serum (blod) fosfat niveau lig med eller over 1,78 mmol/l.
- børn med kronisk (langvarig) nyresygdom over 6 år og med en vis højde og vægt (bruges til at beregne legemsoverfladeareal af lægen).

Dette lægemiddel bør anvendes med andre behandlinger såsom calciumtilskud og D-vitamin for at forhindre udviklingen af knoglesygdom.

Et øget indhold af serumfosfat kan føre til hårde aflejringer i din krop, kaldet forkalkning. Aflejringerne kan gøre dine blodkar stive og gøre det mere besværligt for blodet at blive pumpet rundt i kroppen. Et øget niveau af fosfat i blodet kan også medføre hudkløe, røde øjne og smerter i knogler eller knoglebrud.

#### **2. Det skal du vide, før du begynder at tage Renvela**

##### **Tag ikke Renvela**

- hvis du er allergisk over for det aktive stof eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).
- hvis du har et lavt indhold af fosfat i blodet (lægen måler dette)
- hvis du har tilstoppede tarme

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Hvis et eller flere af følgende punkter gælder for dig, skal du tale med lægen, før du tager Renvela:

- hvis du har problemer med motiliteten (bevægeligheden) i maven og tarmene
- hvis du ofte er syg
- hvis du har aktiv betændelse i tarmen
- hvis du har fået en større operation i maven eller tarmene
- hvis du har en alvorlig inflammatorisk tarmsygdom.

Tal med din læge, mens du tager Renvela:

- hvis du oplever svære mavesmerter, mave eller tarmsygdomme, eller blod i afføringen (gastrointestinal blødning). Disse symptomer kan skyldes opbygning af sevelamerkrystaller i tarmen. Kontakt din læge, der vil beslutte om behandlingen skal fortsættes eller ej.

### *Øvrige behandlinger:*

På grund af enten din nyresygdom eller din dialysebehandling kan følgende gælde for dig:

- Du kan få enten et højt eller lavt indhold af kalk i blodet. Eftersom dette lægemiddel ikke indeholder kalk, kan lægen ordinere et kalktilskud i form af tabletter.
- Du kan have for lidt D-vitamin i blodet. Lægen vil derfor måle indholdet af D-vitamin i dit blod og udskrive et D-vitamintilskud, hvis det er nødvendigt. Hvis du ikke tager multivitaminer, kan indholdet af A-, E- og K-vitamin samt folinsyre i dit blod blive for lavt. Lægen vil derfor eventuelt måle indholdet af disse vitaminer og ordinere vitamintilskud, hvis det er nødvendigt.
- har forstyrret indhold af bikarbonat i blodet, og øget surhedsgrad i blodet og andre kropsvæv. Din læge bør overvåge indholdet af bikarbonat i dit blod.

### *Patienter i peritonealdialyse:*

Du kan udvikle bughindebetændelse (peritonitis) i forbindelse med peritonealdialysen. Risikoen herfor kan reduceres ved nøje at følge anvisningerne, når poserne udskiftes. Tal straks med lægen, hvis du oplever nye tegn eller symptomer på mavebesvær, oppustet mave, mavesmerter, ømhed i maven, stivhed i maven, forstoppelse, feber, kulderystninger, kvalme eller opkastning.

### **Børn**

Sikkerheden og virkningen af Renvela er ikke undersøgt for børn (under 6 år). Derfor anbefales dette lægemiddel ikke til børn under 6 år.

### **Brug af anden medicin sammen med Renvela**

Fortæl det altid til lægen, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

- Renvela må ikke tages på samme tid som ciprofloxacin (antibiotikum).
- Hvis du tager medicin for problemer med hjerterytmen eller for epilepsi, skal du fortælle det til lægen, inden du tager Renvela.
- Virkningen af medicin såsom ciclosporin, mycophenolatmofetil og tacrolimus (medicin der anvendes til at hæmme immunsystemet) kan blive reduceret af Renvela. Lægen vil rådgive dig, hvis du tager disse lægemidler.
- Underskud af stofskiftehormoner ses i sjældne tilfælde hos visse personer, der tager levothyroxin (bruges til at behandle lavt indhold af tyreoidhormon) og Renvela. Derfor vil lægen nøje måle indholdet af tyreoid-stimulerende hormon i dit blod.
- Medicin til behandling af halsbrand og reflux fra din mave eller spiserør, såsom omeprazol, pantoprazol eller lansoprazol, kendt som "protonpumpehæmmere", kan nedsætte Renvelas virkning. Din læge kan måle fosfatniveaue i dit blod.

Lægen vil jævnligt kontrollere vekselvirkningen mellem Renvela og eventuel anden medicin.

I nogle tilfælde, hvor Renvela skal tages sammen med anden medicin, vil lægen rådgive dig, hvis du skal tage den anden medicin 1 time før eller 3 timer efter, at du har taget Renvela. Lægen vil måske også måle indholdet af den anden medicin i dit blod.

### **Graviditet og amning**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel. Den mulige risiko ved at tage Renvela under graviditet er ukendt. Tal med din læge, som vil afgøre, om du kan fortsætte behandlingen med Renvela.

Det vides ikke om Renvela udskilles i modermælken, og kan påvirke din baby. Tal med din læge, som vil beslutte, om du kan amme din baby eller ej, og om det er nødvendigt at stoppe behandling med Renvela.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Det er usandsynligt, at Renvela påvirker din evne til at køre eller betjene maskiner.

### **Hjælpestoffer**

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

## **3. Sådan skal du tage Renvela**

Tag altid Renvela nøjagtigt efter lægens anvisning. Lægen fastsætter doseringen ud fra indholdet af fosfat i dit blod.

Til en 0,8 g dosis, skal pulveret til oral suspension opløses i 30 ml vand. Opløsningen skal drikkes inden for 30 minutter efter forberedelse. Det er vigtigt at drikke det hele og det kan være nødvendigt at fylde lidt mere vand i det tomme glas og drik også det for at være sikker på, at du har slugt alt pulveret.

Pulveret kan opblandes i lidt kold væske (omkring 120 ml eller et halvt glas) eller mad (omkring 100 gram) i stedet for vand og indtages indenfor 30 minutter. Opvarm ikke Renvela pulver (fx i mikrobølgeovn) og tilsæt det ikke til varme madvarer eller væsker.

Den anbefalede startdosis af dette lægemiddel for voksne og ældre er 2,4-4,8 g/dag ligeligt fordelt over tre måltider. Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om. Den nøjagtige startdosis og behandlingsplan fastsættes af din læge.

Tag Renvela efter eller sammen med din mad.

#### ***(Instruktioner til pakning med måleske)***

For at opnå 0,4 g doser kan pulveret i brevet opdeles. I dette tilfælde skal 0,4 g Renvela pulver afmåles med måleskeen i æsken.

Brug altid måleskeen i æsken

#### ***(Instruktioner til pakning UDEN måleske)***

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

### **Brug hos børn og unge**

Den anbefalede startdosis af Renvela til børn er baseret på deres højde og vægt (bruges til at beregne legemsoverfladeareal af lægen). Pulveret anbefales til børn, da tabletter ikke er hensigtsmæssige til denne population. Dette lægemiddel skal ikke gives på tom mave, men tages sammen med måltider eller mellemmåltider. Den nøjagtige startdosis og behandlingsplan fastsættes af lægen.

For doser mindre end 0,8 g kan pulveret i brevet opdeles. Renvela pulver dosen på 0,4 g skal måles ved at bruge måleskeen i æsken.

#### *Forberedelse ved hjælp af måleske:*

Brug måleskeen i æsken til hver Renvela pulver dosis på 0,4 g

Til en 0,4 g dosis:

- Hold i det øverste hjørne af brevet, og ryst for at flytte pulveret til bunden af brevet, før åbning.
- Åben brevet ved at rive langs den markerede linje.
- Sørg for at måleskeen er tør.
- Hold måleskeen vandret og hæld pulveret ud af brevet og ned i måleskeen.
- Fyld måleskeen med pulver til kanten.
- Bank ikke på måleskeen for at få pulveret til at falde sammen.
- Opløs pulveret fra måleskeen i 30 ml vand. Rør rundt i suspensionen og drik den inden for 30 minutter.  
Det er vigtigt at drikke al væsken, for at sikre, at alt pulveret er slugt.
- Luk brevet ved at folde det to gange.
- Det resterende pulver kan bruges inden for 24 timer til den næste dosis.
- Bortskaf breve med pulver, der har været åbne i mere end 24 timer.

I starten vil lægen måle indholdet af fosfat i dit blod hver 2.-4. uge og ændrer om nødvendigt doseringen af Renvela, så indholdet af fosfat kommer til at ligge på et passende niveau.

Følg den diæt, din læge har ordineret.

#### **Hvis du har taget for meget Renvela**

Hvis du tror, at du har taget for meget, skal du straks kontakte lægen.

#### **Hvis du har glemt at tage Renvela**

Hvis du har glemt en dosis, skal du springe den over og tage næste dosis til sædvanlig tid sammen med et måltid. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

#### **Hvis du holder op med at tage Renvela**

Det er vigtigt, at du tager Renvela, for at opretholde et passende fosfatindhold i dit blod. Hvis du holder op med at tage Renvela kan det medføre alvorlige konsekvenser som forkalkning i blodkarrene. Hvis du overvejer at stoppe din Renvela-behandling, skal du først kontakte din læge eller apotekspersonalet. Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis du har yderligere spørgsmål om brugen af dette lægemiddel.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Forstoppelse er en meget almindelig bivirkning (kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer). Det kan være et tidligt symptom på tilstopning af tarmene. I tilfælde af forstoppelse, skal du fortælle det til lægen eller apotekspersonalet.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige. Hvis du får nogen af de følgende bivirkninger, skal du omgående søge lægehjælp:

- Allergisk reaktion (symptomer omfatter udslæt, nældefeber, hævelse, vejrtrækningsproblemer). Dette er en meget sjælden bivirkning (kan påvirke op til 1 ud af 10.000 personer).
- Tilstopning af tarmene er blevet rapporteret (symptomer omfatter alvorlig oppustethed, mavesmerter, hævelse eller kramper, alvorlig forstoppelse). Frekvensen er ikke kendt.
- Perforering af tarmvæggen er blevet rapporteret (symptomer omfatter alvorlige mavesmerter, kulderystelser, feber, kvalme, opkastning, eller ømhed i maven). Frekvensen er ikke kendt.

- Blødning i tarmene, tyktarmsbetændelse og krystalaflejring i tarmene er blevet rapporteret. Frekvensen er ikke kendt.

Andre bivirkninger er rapporteret hos patienter, der tager Renvela:

Almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer):  
Diarré, mavesmerter, fordøjelsesbesvær, luft i maven

Ikke kendt:  
Tilfælde af kløe, hududslæt, nedsat tarmbevægelse (motilitet).

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Den opblandede suspension skal indtages inden for 30 minutter efter blanding.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**(Instruktioner til pakning med måleske)**  
Bortskaf brevet med pulver 24 timer efter åbning.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Renvela indeholder:**

- Aktivt stof: sevelamercarbonat. Hvert brev indeholder 0,8 g sevelamercarbonat.
- Øvrige indholdsstoffer: propylenglykolalginat (E405), citrusflødesmag, natriumchlorid, sucralose og jernoxid gul (E172).

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Renvela pulver til oral suspension er et lysegult pulver, der leveres i et varmemeforseglet foliebrev. Brevet er pakket i en ydre karton.

**(Instruktioner til pakning med måleske)**  
Der er en 0,4 g måleske i æsken.

Pakningsstørrelser:  
90 breve pr. karton

## Indehaver af markedsføringstilladelsen

Genzyme Europe B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Holland

### Fremstiller:

Genzyme Ireland Ltd.  
IDA Industrial Park  
Old Kilmeaden Road  
Waterford  
Irland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien/  
Luxembourg/Luxemburg**  
Sanofi Belgium  
Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

**България**  
SANOFI BULGARIA EOOD  
Тел: +359 2 9705300

**Česká republika**  
sanofi-aventis, s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**Danmark**  
Sanofi A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

**Deutschland**  
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel: +49 (0)180 2 222010

**Eesti**  
sanofi-aventis Estonia OÜ  
Tel. +372 6 273 488

**Ελλάδα**  
sanofi-aventis AEBE  
Τηλ: +30 210 900 1600

**España**  
sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**France**  
sanofi-aventis France  
Tél : 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

**Lietuva**  
UAB „SANOFI-AVENTIS LIETUVA“  
Tel. +370 5 275 5224

**Magyarország**  
SANOFI-AVENTIS Zrt  
Tel: +36 1 505 0050

**Malta**  
Sanofi Malta Ltd  
Tel: +356 21493022

**Nederland**  
sanofi-aventis Netherlands B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

**Norge**  
sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: + 47 67 10 71 00

**Österreich**  
sanofi-aventis GmbH  
Tel: + 43 1 80 185 - 0

**Polska**  
sanofi-aventis Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 280 00 00

**Portugal**  
Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 21 35 89 400

**România**  
Sanofi Romania SRL  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**

sanofi-aventis Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 600 34 00

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd T/A SANOFI  
Tel: +353 (0) 1 4035 600

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.p.A.  
Tel: 800.536 389

**Κύπρος**

sanofi-aventis Cyprus Ltd.  
Τηλ: +357 22 871600

**Latvija**

sanofi-aventis Latvia SIA  
Tel: +371 67 33 24 51

sanofi-aventis d.o.o.  
Tel: +386 1 560 4800

**Slovenská republika**

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.  
Tel.: +421 2 33 100 100

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy  
Puh/Tel: + 358 201 200 300

**Sverige**

Sanofi AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**United Kingdom**

Sanofi  
Tel: +44 (0) 845 372 7101

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om Renvela på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **Indlægsseddel: Information til brugeren**

### **Renvela 1,6 g pulver til oral suspension** sevelamercarbonat

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### **Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Renvela
3. Sådan skal du tage Renvela
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

Det aktive stof i Renvela er sevelamercarbonat. Det binder fosfat fra maden i fordøjelseskanalen og nedsætter på denne måde fosfat niveauet i blodet.

Dette lægemiddel anvendes til kontrol af hyperfosfatæmi (forhøjet fosfat niveauer) hos:

- voksne patienter i dialyse (en blodrensningsteknik). Det kan anvendes til patienter i hæmodialyse (ved hjælp af en blodfiltreringsmaskine) eller peritonealdialyse (hvor væske pumpes ind i bughulen og en indre membran i kroppen filtrerer blodet);
- voksne patienter med kronisk (langvarig) nyresygdom, som ikke er i dialyse, og har en serum (blod) fosfat niveauet lig med eller over 1,78 mmol/l.
- børn med kronisk (langvarig) nyresygdom over 6 år og med en vis højde og vægt (bruges til at beregne legemsoverfladeareal af lægen).

Dette lægemiddel bør anvendes med andre behandlinger såsom calciumtilskud og D-vitamin for at forhindre udviklingen af knoglesygdom.

Et øget indhold af serumfosfat kan føre til hårde aflejringer i din krop, kaldet forkalkning. Aflejringerne kan gøre dine blodkar stive og gøre det mere besværligt for blodet at blive pumpet rundt i kroppen. Et øget niveau af fosfat i blodet kan også medføre hudkløe, røde øjne og smerter i knogler eller knoglebrud.

#### **2. Det skal du vide, før du begynder at tage Renvela**

##### **Tag ikke Renvela**

- hvis du er allergisk over for det aktive stof eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).
- hvis du har et lavt indhold af fosfat i blodet (lægen måler dette)
- hvis du har tilstoppede tarme



### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Hvis et eller flere af følgende punkter gælder for dig, skal du tale med lægen, før du tager Renvela:

- hvis du har problemer med motiliteten (bevægeligheden) i maven og tarmene
- hvis du ofte er syg
- hvis du har aktiv betændelse i tarmen
- hvis du har fået en større operation i maven eller tarmene
- hvis du har en alvorlig inflammatorisk tarmsygdom.

Tal med din læge, mens du tager Renvela:

- hvis du oplever svære mavesmerter, mave eller tarmsygdomme, eller blod i afføringen (gastrointestinal blødning). Disse symptomer kan skyldes opbygning af sevelamerkrystaller i tarmen. Kontakt din læge, der vil beslutte om behandlingen skal fortsættes eller ej.

#### *Øvrige behandlinger:*

På grund af enten din nyresygdom eller din dialysebehandling kan følgende gælde for dig:

- Du kan få enten et højt eller lavt indhold af kalk i blodet. Eftersom dette lægemiddel ikke indeholder kalk, kan lægen ordinere et kalktilskud i form af tabletter.
- Du kan have for lidt D-vitamin i blodet. Lægen vil derfor måle indholdet af D-vitamin i dit blod og udskrive et D-vitamintilskud, hvis det er nødvendigt. Hvis du ikke tager multivitaminer, kan indholdet af A-, E- og K-vitamin samt folinsyre i dit blod blive for lavt. Lægen vil derfor eventuelt måle indholdet af disse vitaminer og ordinere vitamintilskud, hvis det er nødvendigt.
- har forstyrret indhold af bikarbonat i blodet, og øget surhedsgrad i blodet og andre kropsvæv. Din læge bør overvåge indholdet af bikarbonat i dit blod.

#### *Patienter i peritonealdialyse:*

Du kan udvikle bughindebetændelse (peritonitis) i forbindelse med peritonealdialysen. Risikoen herfor kan reduceres ved nøje at følge anvisningerne, når poserne udskiftes. Tal straks med lægen, hvis du oplever nye tegn eller symptomer på mavebesvær, oppustet mave, mavesmerter, ømhed i maven, stivhed i maven, forstoppelse, feber, kulderystninger, kvalme eller opkastning.

### **Børn**

Sikkerheden og virkningen af Renvela er ikke undersøgt for børn (under 6 år). Derfor anbefales dette lægemiddel ikke til børn under 6 år.

### **Brug af anden medicin sammen med Renvela**

Fortæl det altid til lægen, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

- Renvela må ikke tages på samme tid som ciprofloxacin (antibiotikum).
- Hvis du tager medicin for problemer med hjerterytmen eller for epilepsi, skal du fortælle det til lægen, inden du tager Renvela.
- Virkningen af medicin såsom ciclosporin, mycophenolatmofetil og tacrolimus (medicin der anvendes til at hæmme immunsystemet) kan blive reduceret af Renvela. Lægen vil rådgive dig, hvis du tager disse lægemidler.
- Underskud af stofskiftehormoner ses i sjældne tilfælde hos visse personer, der tager levothyroxin (bruges til at behandle lavt indhold af tyreoidhormon) og Renvela. Derfor vil lægen nøje måle indholdet af tyreoidstimulerende hormon i dit blod.
- Medicin til behandling af halsbrand og reflux fra din mave eller spiserør, såsom omeprazol, pantoprazol eller lansoprazol, kendt som "protonpumpehæmmere", kan nedsætte Renvelas virkning. Din læge kan måle fosfatniveauet i dit blod.

Lægen vil jævnligt kontrollere vekselvirkningen mellem Renvela og eventuel anden medicin.

I nogle tilfælde, hvor Renvela skal tages sammen med anden medicin, vil lægen rådgive dig, hvis du skal tage den anden medicin 1 time før eller 3 timer efter, at du har taget Renvela. Lægen vil måske også måle indholdet af den anden medicin i dit blod.

### **Graviditet og amning**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel. Den mulige risiko ved at tage Renvela under graviditet er ukendt. Tal med din læge, som vil afgøre, om du kan fortsætte behandlingen med Renvela.

Fortæl det til lægen, hvis du vil amme dit barn. Det vides ikke, om Renvela udskilles i mælken og påvirker dit barn. Det vides ikke om Renvela udskilles i modermælken, og kan påvirke din baby. Tal med din læge, som vil beslutte, om du kan amme din baby eller ej, og om det er nødvendigt at stoppe behandling med Renvela.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Det er usandsynligt, at Renvela påvirker din evne til at køre eller betjene maskiner.

### **Hjælpemidler**

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

## **3. Sådan skal du tage Renvela**

Tag altid Renvela nøjagtigt efter lægens anvisning. Lægen fastsætter doseringen ud fra indholdet af fosfat i dit blod.

Til en 1,6 g dosis, skal pulveret til oral suspension opløses i 40 ml vand. Opløsningen skal drikkes inden for 30 minutter efter forberedelse. Det er vigtigt at drikke det hele og det kan være nødvendigt at fylde lidt mere vand i det tomme glas og drik også det for at være sikker på, at du har slugt alt pulveret.

Pulveret kan opblandes i lidt kold væske (omkring 120 ml eller et halvt glas) eller mad (omkring 100 gram) i stedet for vand og indtages indenfor 30 minutter. Opvarm ikke Renvela pulver (fx i mikrobølgeovn) og tilsæt det ikke til varme madvarer eller væsker.

Den anbefalede startdosis af dette lægemiddel for voksne og ældre er 2,4-4,8 g/dag ligeligt fordelt over tre måltider. Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om. Den nøjagtige startdosis og behandlingsplan fastsættes af din læge.

Tag Renvela efter eller sammen med din mad.

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

### Brug hos børn og unge

Den anbefalede startdosis af Renvela til børn er baseret på deres højde og vægt (bruges til at beregne legemsoverfladeareal af lægen). Pulveret anbefales til børn, da tabletter ikke er hensigtsmæssige til denne population. Dette lægemiddel skal ikke gives på tom mave, men tages sammen med måltider eller mellemmåltider. Den nøjagtige startdosis og behandlingsplan fastsættes af lægen.

I starten vil lægen måle indholdet af fosfat i dit blod hver 2.-4. uge og ændrer om nødvendigt doseringen af Renvela, så indholdet af fosfat kommer til at ligge på et passende niveau.

Følg den diæt, din læge har ordineret.

### **Hvis du har taget for meget Renvela**

Hvis du tror, at du har taget for meget, skal du straks kontakte lægen.

### **Hvis du har glemt at tage Renvela**

Hvis du har glemt en dosis, skal du springe den over og tage næste dosis til sædvanlig tid sammen med et måltid. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

### **Hvis du holder op med at tage Renvela**

Det er vigtigt, at du tager Renvela, for at opretholde et passende fosfatindhold i dit blod. Hvis du holder op med at tage Renvela kan det medføre alvorlige konsekvenser som forkalkning i blodkarrene. Hvis du overvejer at stoppe din Renvela-behandling, skal du først kontakte din læge eller apotekspersonalet. Spørg lægen eller apoteketspersonalet, hvis du har yderligere spørgsmål om brugen af dette lægemiddel.

## **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Forstoppelse er en meget almindelig bivirkning (kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer). Det kan være et tidligt symptom på tilstopning af tarmene. I tilfælde af forstoppelse skal du fortælle det til lægen eller apotekspersonalet.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige. Hvis du får nogen af de følgende bivirkninger, skal du omgående søge lægehjælp:

- Allergisk reaktion (symptomer omfatter udslæt, nældefeber, hævelse, vejrtrækningsproblemer). Dette er en meget sjælden bivirkning (kan påvirke op til 1 ud af 10.000 personer).
- Tilstopning af tarmene er blevet rapporteret (symptomer omfatter alvorlig oppustethed, mavesmerter, hævelse eller kramper, alvorlig forstoppelse). Frekvensen er ikke kendt.
- Perforering af tarmvæggen er blevet rapporteret (symptomer omfatter alvorlige mavesmerter, kulderystelser, feber, kvalme, opkastning, eller ømhed i maven). Frekvensen er ikke kendt.
- Blødning i tarmene, tyktarmsbetændelse og krystalaflejring i tarmene er blevet rapporteret. Frekvensen er ikke kendt.

Andre bivirkninger er rapporteret hos patienter, der tager Renvela:

#### Meget almindelig:

Opkastning, forstoppelse, øvre mavesmerter, kvalme

#### Almindelig:

Diarré, mavesmerter, fordøjelsesbesvær, luft i maven

#### Ikke kendt:

Tilfælde af kløe, hududslæt, nedsat tarmbevægelse (motilitet).

### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i \*\*Appendiks V\*\*](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Den opblandede suspension skal indtages inden for 30 minutter efter blanding.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Renvela indeholder:**

- Aktivt stof: sevelamercarbonat. Hvert brev indeholder 1,6 g sevelamercarbonat.
- Øvrige indholdsstoffer: propylenglykolalginat (E405), citrusflødesmag, natriumchlorid, sucralose og jernoxid gul (E172).

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Renvela pulver til oral suspension er et lysegult pulver, der leveres i et varmemeforseglet foliebrev. Brevet er pakket i en ydre karton.

Pakningsstørrelser:

60 breve pr. karton

90 breve pr. karton

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

Genzyme Europe B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Holland

### **Fremstiller:**

Genzyme Ltd.  
37 Hollands Road  
Haverhill, Suffolk  
CB9 8PB  
Storbritannien

Genzyme Ireland Ltd.  
IDA Industrial Park  
Old Kilmeaden Road  
Waterford  
Irland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien/  
Luxembourg/Luxemburg**  
Sanofi Belgium  
Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

**Lietuva**  
UAB „SANOFI-AVENTIS LIETUVA“  
Tel. +370 5 275 5224

**България**

SANOFI BULGARIA EOOD

Тел: +359 2 9705300

**Česká republika**

sanofi-aventis, s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

**Danmark**

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel: +49 (0)180 2 222010

**Eesti**

sanofi-aventis Estonia OÜ

Tel. +372 6 273 488

**Ελλάδα**

sanofi-aventis AEBE

Τηλ: +30 210 900 1600

**España**

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

**France**

sanofi-aventis France

Tél : 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

sanofi-aventis Croatia d.o.o.

Tel: +385 1 600 34 00

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 4035 600

**Ísland**

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.p.A.

Tel: 800.536 389

**Κύπρος**

sanofi-aventis Cyprus Ltd.

Τηλ: +357 22 871600

**Latvija**

sanofi-aventis Latvia SIA

Tel: +371 67 33 24 51

**Magyarország**

SANOFI-AVENTIS Zrt

Tel: +36 1 505 0050

**Malta**

Sanofi Malta Ltd

Tel: +356 21493022

**Nederland**

sanofi-aventis Netherlands B.V.

Tel: +31 20 245 4000

**Norge**

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: + 47 67 10 71 00

**Österreich**

sanofi-aventis GmbH

Tel: + 43 1 80 185 - 0

**Polska**

sanofi-aventis Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

**Portugal**

Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tel: +351 21 35 89 400

**România**

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**

sanofi-aventis d.o.o.

Tel: +386 1 560 4800

**Slovenská republika**

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.

Tel.: +421 2 33 100 100

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy

Puh/Tel: + 358 201 200 300

**Sverige**

Sanofi AB

Tel: +46 (0)8 634 50 00

**United Kingdom**

Sanofi

Tel: +44 (0) 845 372 7101

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om Renvela på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **Indlægsseddel: Information til brugeren**

### **Renvela 2,4 g pulver til oral suspension** sevelamercarbonat

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### **Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Renvela
3. Sådan skal du tage Renvela
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

Det aktive stof i Renvela er sevelamercarbonat. Det binder fosfat fra maden i fordøjelseskanalen og nedsætter på denne måde fosfat niveauet i blodet.

Dette lægemiddel anvendes til kontrol af hyperfosfatæmi (forhøjet fosfat niveauer) hos:

- voksne patienter i dialyse (en blodrensningsteknik). Det kan anvendes til patienter i hæmodialyse (ved hjælp af en blodfiltreringsmaskine) eller peritonealdialyse (hvor væske pumpes ind i bughulen og en indre membran i kroppen filtrerer blodet);
- voksne patienter med kronisk (langvarig) nyresygdom, som ikke er i dialyse, og har en serum (blod) fosfat niveauet lig med eller over 1,78 mmol/l.
- børn med kronisk (langvarig) nyresygdom over 6 år og med en vis højde og vægt (bruges til at beregne legemsoverfladeareal af lægen).

Dette lægemiddel bør anvendes med andre behandlinger såsom calciumtilskud og D-vitamin for at forhindre udviklingen af knoglesygdom.

Et øget indhold af serumfosfat kan føre til hårde aflejringer i din krop, kaldet forkalkning. Aflejringerne kan gøre dine blodkar stive og gøre det mere besværligt for blodet at blive pumpet rundt i kroppen. Et øget niveau af fosfat i blodet kan også medføre hudkløe, røde øjne og smerter i knogler eller knoglebrud.

#### **2. Det skal du vide, før du begynder at tage Renvela**

##### **Tag ikke Renvela**

- hvis du er allergisk over for det aktive stof eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).
- hvis du har et lavt indhold af fosfat i blodet (lægen måler dette)
- hvis du har tilstoppede tarme

##### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Hvis et eller flere af følgende punkter gælder for dig, skal du tale med lægen, før du tager Renvela:

- hvis du har problemer med at synke
- hvis du har problemer med motiliteten (bevægeligheden) i maven og tarmene
- hvis du ofte er syg
- hvis du har aktiv betændelse i tarmen
- hvis du har fået en større operation i maven eller tarmene
- hvis du har en alvorlig inflammatorisk tarmsygdom.

Tal med din læge, mens du tager Renvela:

- hvis du oplever svære mavesmerter, mave eller tarmsygdomme, eller blod i afføringen (gastrointestinal blødning). Disse symptomer kan skyldes opbygning af sevelamerkrystaller i tarmen. Kontakt din læge, der vil beslutte om behandlingen skal fortsættes eller ej.

#### *Øvrige behandlinger:*

På grund af enten din nyresygdom eller din dialysebehandling kan følgende gælde for dig:

- Du kan få enten et højt eller lavt indhold af kalk i blodet. Eftersom dette lægemiddel ikke indeholder kalk, kan lægen ordinere et kalktilskud i form af tabletter.
- Du kan have for lidt D-vitamin i blodet. Lægen vil derfor måle indholdet af D-vitamin i dit blod og udskrive et D-vitamintilskud, hvis det er nødvendigt. Hvis du ikke tager multivitaminer, kan indholdet af A-, E- og K-vitamin samt folinsyre i dit blod blive for lavt. Lægen vil derfor eventuelt måle indholdet af disse vitaminer og ordinere vitamintilskud, hvis det er nødvendigt.
- har forstyrret indhold af bikarbonat i blodet, og øget surhedsgrad i blodet og andre kropsvæv. Din læge bør overvåge indholdet af bikarbonat i dit blod.

#### *Patienter i peritonealdialyse:*

Du kan udvikle bughindebetændelse (peritonitis) i forbindelse med peritonealdialysen. Risikoen herfor kan reduceres ved nøje at følge anvisningerne, når poserne udskiftes. Tal straks med lægen, hvis du oplever nye tegn eller symptomer på mavebesvær, oppustet mave, mavesmerter, ømhed i maven, stivhed i maven, forstoppelse, feber, kulderystninger, kvalme eller opkastning.

#### **Børn**

Sikkerheden og virkningen af Renvela er ikke undersøgt for børn (under 6 år). Derfor anbefales dette lægemiddel ikke til børn under 6 år.

#### **Brug af anden medicin sammen med Renvela**

Fortæl det altid til lægen, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

- Renvela må ikke tages på samme tid som ciprofloxacin (antibiotikum).
- Hvis du tager medicin for problemer med hjerterytmen eller for epilepsi, skal du fortælle det til lægen, inden du tager Renvela.
- Virkningen af medicin såsom ciclosporin, mycophenolatmofetil og tacrolimus (medicin der anvendes til at hæmme immunsystemet) kan blive reduceret af Renvela. Lægen vil rådgive dig, hvis du tager disse lægemidler.
- Underskud af stofskiftehormoner ses i sjældne tilfælde hos visse personer, der tager levothyroxin (bruges til at behandle lavt indhold af tyreoidhormon) og Renvela. Derfor vil lægen nøje måle indholdet af tyreoidstimulerende hormon i dit blod.
- Medicin til behandling af halsbrand og reflux fra din mave eller spiserør, såsom omeprazol, pantoprazol eller lansoprazol, kendt som "protonpumpehæmmere", kan nedsætte Renvelas virkning. Din læge kan måle fosfatniveauet i dit blod.

Lægen vil jævnligt kontrollere vekselvirkningen mellem Renvela og eventuel anden medicin.



I nogle tilfælde, hvor Renvela skal tages sammen med anden medicin, vil lægen rådgiver dig, hvis du skal tage den anden medicin 1 time før eller 3 timer efter, at du har taget Renvela. Lægen vil måske også måle indholdet af den anden medicin i dit blod.

### **Graviditet og amning**

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du tager dette lægemiddel. Den mulige risiko ved at tage Renvela under graviditet er ukendt. Tal med din læge, som vil afgøre, om du kan fortsætte behandlingen med Renvela.

Det vides ikke om Renvela udskilles i modermælken, og kan påvirke din baby. Tal med din læge, som vil beslutte, om du kan amme din baby eller ej, og om det er nødvendigt at stoppe behandling med Renvela

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Det er usandsynligt, at Renvela påvirker din evne til at køre eller betjene maskiner.

### **Hjælpemidler**

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

## **3. Sådan skal du tage Renvela**

Tag altid Renvela nøjagtigt efter lægens anvisning. Lægen fastsætter doseringen ud fra indholdet af fosfat i dit blod.

Til en 2,4 g dosis, skal pulveret til oral suspension opløses i 60 ml vand. Opløsningen skal drikkes inden for 30 minutter efter forberedelse. Det er vigtigt at drikke det hele og det kan være nødvendigt at fylde lidt mere vand i det tomme glas og drik også det for at være sikker på, at du har slugt alt pulveret.

Pulveret kan opblandes i lidt kold væske (omkring 120 ml eller et halvt glas) eller mad (omkring 100 gram) i stedet for vand og indtages indenfor 30 minutter. Opvarm ikke Renvela pulver (fx i mikrobølgeovn) og tilsæt det ikke til varme madvarer eller væsker.

Den anbefalede startdosis af dette lægemiddel for voksne og ældre er 2,4-4,8 g/dag ligeligt fordelt over tre måltider. Den nøjagtige startdosis og behandlingsplan fastsættes af din læge. Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Tag Renvela efter eller sammen med din mad.

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

### Brug hos børn og unge

Den anbefalede startdosis af Renvela til børn er baseret på deres højde og vægt (bruges til at beregne legemsoverfladeareal af lægen). Pulveret anbefales til børn, da tabletter ikke er hensigtsmæssige til denne population. Dette lægemiddel skal ikke gives på tom mave, men tages sammen med måltider eller mellemmåltider. Den nøjagtige startdosis og behandlingsplan fastsættes af lægen.

I starten vil lægen måle indholdet af fosfat i dit blod hver 2.-4. uge og ændrer om nødvendigt doseringen af Renvela, så indholdet af fosfat kommer til at ligge på et passende niveau.

Følg den diæt, din læge har ordineret.

### **Hvis du har taget for meget Renvela**

Hvis du tror, at du har taget for meget, skal du straks kontakte lægen.

### **Hvis du har glemt at tage Renvela**

Hvis du har glemt en dosis, skal du springe den over og tage næste dosis til sædvanlig tid sammen med et måltid. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

#### **Hvis du holder op med at tage Renvela**

Det er vigtigt, at du tager Renvela, for at opretholde et passende fosfatindhold i dit blod. Hvis du holder op med at tage Renvela kan det medføre alvorlige konsekvenser som forkalkning i blodkarrene. Hvis du overvejer at stoppe din Renvela-behandling, skal du først kontakte din læge eller apotekspersonalet. Spørg lægen eller apoteketspersonalet, hvis du har yderligere spørgsmål om brugen af dette lægemiddel.

#### **4. Bivirkninger**

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Forstoppelse er en meget almindelig bivirkning (kan påvirke flere end 1 ud af 10 personer). Det kan være et tidligt symptom på tilstopning af tarmene. I tilfælde af forstoppelse, skal du fortælle det til lægen eller apotekspersonalet.

Nogle bivirkninger kan være alvorlige. Hvis du får nogen af de følgende bivirkninger, skal du omgående søge lægehjælp:

- Allergisk reaktion (symptomer omfatter udslæt, nældefeber, hævelse, vejrtrækningsproblemer). Dette er en meget sjælden bivirkning (kan påvirke op til 1 ud af 10.000 personer).
- Tilstopning af tarmene er blevet rapporteret (symptomer omfatter alvorlig oppustethed, mavesmerter, hævelse eller kramper, alvorlig forstoppelse). Frekvensen er ikke kendt.
- Perforering af tarmvæggen er blevet rapporteret (symptomer omfatter alvorlige mavesmerter, kulderystelser, feber, kvalme, opkastning, eller ømhed i maven). Frekvensen er ikke kendt.
- Blødning i tarmene, tyktarmsbetændelse og krystalaflejring i tarmene er blevet rapporteret. Frekvensen er ikke kendt.

Andre ikke alvorlige bivirkninger er rapporteret hos patienter, der tager Renvela:

##### Meget almindelig:

Opkastning, øvre mavesmerter, kvalme

##### Almindelig (kan påvirke op til 1 ud af 10 personer):

Diarré, mavesmerter, fordøjelsesbesvær, luft i maven

##### Ikke kendt:

Tilfælde af kløe, hududslæt, nedsat tarmbevægelse (motilitet).

#### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i \*\*Appendiks V\*\*](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

#### **5. Opbevaring**

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på brevet og pakningen efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Den opblandede suspension skal indtages inden for 30 minutter efter blanding.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Renvela indeholder:

- Aktivt stof: sevelamercarbonat. Hvert brev indeholder 2,4 g sevelamercarbonat.
- Øvrige indholdsstoffer: propylenglykolalginat (E405), citrusflødesmag, natriumchlorid, sucralose og jernoxid gul (E172).

### Udseende og pakningsstørrelser

Renvela pulver til oral suspension er et lysegult pulver, der leveres i et varmemeforseglet foliebrev. Foliebrevet er pakket i en ydre karton.

Pakningsstørrelser:

60 breve pr. karton

90 breve pr. karton

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

Genzyme Europe B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Holland

### Fremstiller:

Genzyme Ltd.  
37 Hollands Road  
Haverhill, Suffolk  
CB9 8PB  
Storbritannien

Genzyme Ireland Ltd.  
IDA Industrial Park  
Old Kilmeaden Road  
Waterford  
Irland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien/  
Luxembourg/Luxemburg**  
Sanofi Belgium  
Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

**Lietuva**  
UAB „SANOFI-AVENTIS LIETUVA“  
Tel. +370 5 275 5224

**България**  
SANOFI BULGARIA EOOD

**Magyarország**  
SANOFI-AVENTIS Zrt

Tel: +359 2 9705300

**Česká republika**

sanofi-aventis, s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**Danmark**

Sanofi A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel: +49 (0)180 2 222010

**Eesti**

sanofi-aventis Estonia OÜ  
Tel. +372 6 273 488

**Ελλάδα**

sanofi-aventis AEBE  
Τηλ: +30 210 900 1600

**España**

sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**France**

sanofi-aventis France  
Tél : 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

sanofi-aventis Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 600 34 00

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd T/A SANOFI  
Tel: +353 (0) 1 4035 600

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.p.A.  
Tel: 800.536 389

**Κύπρος**

sanofi-aventis Cyprus Ltd.  
Τηλ: +357 22 871600

**Latvija**

sanofi-aventis Latvia SIA  
Tel: +371 67 33 24 51

Tel: +36 1 505 0050

**Malta**

Sanofi Malta Ltd  
Tel: +356 21493022

**Nederland**

sanofi-aventis Netherlands B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

**Norge**

sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: + 47 67 10 71 00

**Österreich**

sanofi-aventis GmbH  
Tel: + 43 1 80 185 - 0

**Polska**

sanofi-aventis Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 280 00 00

**Portugal**

Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 21 35 89 400

**România**

Sanofi Romania SRL  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**

sanofi-aventis d.o.o.  
Tel: +386 1 560 4800

**Slovenská republika**

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.  
Tel.: +421 2 33 100 100

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy  
Puh/Tel: + 358 201 200 300

**Sverige**

Sanofi AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**United Kingdom**

Sanofi  
Tel: +44 (0) 845 372 7101

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om Renvela på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG IV**

**Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne  
for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

## **Videnskabelige konklusioner**

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for sevelamer er CHMP nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

I den periode, der er omfattet af denne PSUR, er der publiceret 14 rapporter om gastrointestinale sygdomme associeret med sevelamer-krystaller, inklusive et tilfælde af vækst i colon/coecum.

Set i lyset af, hvor alvorlige disse hændelser er, det stigende antal veldokumenterede og publicerede rapporterede tilfælde, inklusive de 4 tilfælde med en positiv dechallenge efter seponering af kun sevelamer, bør risikoen for "sevelamer krystaller forbundet med svære gastrointestinale sygdomme" opdateres i pkt. 4.4 og bør også afspejles i pkt. 4.8 i SmPC'et samt i de tilsvarende afsnit i indlægssedlen.

CHMP tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

### **Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for sevelamer er CHMP af den opfattelse, at benefit/riskforholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder sevelamer, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.