

Réservé à un praticien médical agréé ou à un hôpital.

## Sevelamer Carbonate Comprimés 400/800 mg

# SEVLAREN 400/800

### COMPOSITION:

Chaque comprimé pelliculé contient:

Sevelamer Carbonate 400/800 mg  
Excipients q.s.

### DESCRIPTION:

Les comprimés pelliculés de Sevelamer carbonate 400/800 mg contiennent du sevelamer, un polymère réticulé se liant au phosphate, non absorbé, exempt de métal et de calcium.

### PHARMACOLOGIE CLINIQUE:

Les comprimés pelliculés de Sevelamer carbonate 400/800 mg contiennent du sevelamer, un polymère réticulé se liant au phosphate, non absorbé, exempt de métal et de calcium. Sevelamer contient plusieurs amines séparées par un carbone du squelette du polymère qui deviennent protonées dans l'estomac. Ces amines protonées lient des ions chargés négativement, tels que le phosphate alimentaire dans l'intestin. En liant le phosphate dans le tractus gastro-intestinal et en diminuant l'absorption, le sevelamer réduit la concentration de phosphore dans le sérum. Une surveillance régulière des taux de phosphore sérique est toujours nécessaire lors de l'administration de liant de phosphate.

Sevelamer s'est avéré lier les acides biliaires in vitro et in vivo dans des modèles animaux expérimentaux. La liaison des acides biliaires par les résines échangeuses d'ions est une méthode bien établie d'abaissement du cholestérol sanguin. Lors des essais cliniques sur le sevelamer, le cholestérol total moyen et le cholestérol LDL ont tous deux diminué de 15 à 31%. La diminution du cholestérol a été observée après 2 semaines de traitement et se maintient avec un traitement à long terme. Les taux de triglycérides, de cholestérol HDL et d'albumine n'ont pas changé après le traitement par sevelamer. Parce que sevelamer lie les acides biliaires, il peut interférer avec l'absorption des vitamines liposolubles telles que A, D, E et K. Sevelamer ne contient pas de calcium et diminue l'incidence des épisodes hypercalcémiques par rapport aux patients utilisant uniquement des liants phosphates à base de calcium. Il a été prouvé que les effets de Sevelamer sur le phosphore et le calcium étaient maintenus tout au long d'une étude avec un suivi d'un an. Cette information a été obtenue à partir d'études dans lesquelles le chlorhydrate de Sevelamer a été utilisé.

### Pharmacocinétique:

Aucune étude pharmacocinétique n'a été menée avec le carbonate de Sevelamer. Le chlorhydrate de Sevelamer, qui contient le même fragment actif que le carbonate de Sevelamer, n'est pas absorbé par le tractus gastro-intestinal, comme l'a confirmé une étude sur l'absorption chez des volontaires en bonne santé.

### INDICATIONS:

Les comprimés pelliculés de Sevelamer carbonate 400/800 mg sont indiqués dans le contrôle de l'hyperphosphatémie chez l'adulte hémodialysé ou en dialyse péritonéale.

Les comprimés pelliculés de Sevelamer carbonate 400/800 mg sont également indiqués pour le contrôle de l'hyperphosphatémie chez les patients adultes atteints d'insuffisance rénale chronique non dialysés avec phosphore sérique  $\geq$  1,78 mmol/l.

Les comprimés pelliculés de Sevelamer carbonate 400/800 mg doivent être utilisés dans le cadre d'une approche thérapeutique multiple, qui pourrait comprendre un supplément de calcium, de la 1,25-dihydroxyvitamine D3 ou l'un de ses analogues pour contrôler le développement de la maladie des os rénaux.

### POSOLOGIE ET ADMINISTRATION:

#### Dose de départ

La dose initiale recommandée de carbonate de sevelamer est de 2,4 g ou 4,8 g par jour, en fonction des besoins cliniques et du taux de phosphore sérique. Les comprimés pelliculés de Sevelamer carbonate 400/800 mg doivent être pris trois fois par jour avec les repas.

Taux de phosphore sérique chez les patients	Dose quotidienne totale de carbonate de sevelamer à prendre en 3 repas par jour
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 titration ultérieure selon les instructions

Pour les patients qui prenaient précédemment des liants phosphatés (chlorhydrate de sevelamer ou à base de calcium), les comprimés pelliculés de Sevelamer carbonate 400/800 mg doivent être administrés gramme pour gramme avec une surveillance des taux de phosphore dans le sérum pour assurer des doses quotidiennes optimales.

#### Titrage et maintenance

Les taux de phosphore sérique doivent être surveillés et la dose de carbonate de Sevelamer doit être ajustée toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à atteindre un taux de phosphore sérique acceptable, puis contrôlée régulièrement.

Les patients prenant Sevelamer Carbonate 400/800 mg, comprimés pelliculés, doivent adhérer à la diète prescrite.

En pratique clinique, le traitement sera continu en fonction de la nécessité de contrôler les taux de phosphore sérique et la dose journalière devrait être en moyenne d'environ 6 g par jour.

#### Population pédiatrique

L'innocuité et l'efficacité des comprimés pelliculés de Sevelamer carbonate 400/800 mg n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 18 ans.

Les comprimés pelliculés de Sevelamer carbonate 400/800 mg ne sont pas recommandés chez les enfants de moins de 18 ans.

Mode d'administration

Les comprimés doivent être avalés tels quels et ne doivent pas être écrasés, mâchés ou concassés avant l'administration.

### CONTRE-INDICATIONS:

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

- Hypophosphatémie

- Une occlusion intestinale

### AVERTISSEMENT ET PRÉCAUTIONS:

L'efficacité et la sécurité des comprimés pelliculés de Sevelamer carbonate 400/800 mg n'ont pas été étudiées chez les enfants de moins de 18 ans.

L'innocuité et l'efficacité de Sevelamer carbonate 400/800 mg, comprimés pelliculés, n'ont pas été établies chez les patients adultes atteints d'insuffisance rénale chronique non dialysés avec un taux de phosphore sérique inférieur à 1,78 mmol/l. Par conséquent, les comprimés pelliculés de Sevelamer carbonate 400/800 mg ne sont actuellement pas recommandés chez ces patients.

L'innocuité et l'efficacité des comprimés pelliculés de Sevelamer carbonate 400/800 mg n'ont pas été établies chez les patients présentant les troubles suivants:

- Dysphagie

- Troubles de déglutition

- Troubles de la motilité gastro-intestinale sévères, y compris gastroparésie non traitée ou grave, rétention du contenu gastrique et mouvements intestinaux anormaux ou irréguliers

- Maladie inflammatoire chronique de l'intestin

- Chirurgie gastro-intestinale majeure

Par conséquent, des précautions doivent être prises lorsque des comprimés pelliculés de Sevelamer carbonate 400/800 mg sont utilisés chez ces patients.

#### Obstruction intestinale et iléus/subileus

Dans de très rares cas, une obstruction intestinale et un iléus/subileus ont été observés chez des patients traités par le chlorhydrate de sevelamer, qui contient la même fraction active que le carbonate de sevelamer. La constipation peut être un symptôme précédent. Les patients constipés doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant le traitement par Sevelamer Carbonate 400/800 mg, comprimés pelliculés. Le traitement par Sevelamer carbonate 400/800 mg, comprimé pelliculé, doit être réévalué chez les patients présentant une constipation sévère ou d'autres symptômes gastro-intestinaux graves.

#### Vitamines liposolubles

Les patients atteints d'IRC peuvent développer de faibles niveaux de vitamines liposolubles A, D, E et K, en fonction de l'apport alimentaire et de la gravité de la maladie. On ne peut exclure que les comprimés pelliculés de Sevelamer carbonate 400/800 mg puissent se lier aux vitamines liposolubles contenues dans les aliments ingérés. Chez les patients ne prenant pas de supplément de vitamines mais prenant du sevelamer, leur statut sérique en vitamines A, D, E et K devrait être évalué régulièrement. Il est recommandé d'administrer des suppléments de vitamines si nécessaire. Il est recommandé de donner aux patients atteints d'insuffisance rénale chronique non dialysés un supplément de vitamine D

(environ 400 UI de vitamine D native par jour), qui peut faire partie d'une préparation multivitaminée à prendre en dehors de la dose de Sevelamer Carbonate 400/800 mg, comprimés pelliculés. Chez les patients en dialyse péritonéale, une surveillance supplémentaire des vitamines liposolubles et de l'acide folique est recommandée, car les taux de vitamine A, D, E et K n'ont pas été mesurés au cours d'une étude clinique menée chez ces patients.

#### Carence en folate

À l'heure actuelle, les données sont insuffisantes pour exclure la possibilité d'une carence en folate pendant le traitement à long terme du Sevelamer Carbonate 400/800 mg, comprimés pelliculés.

#### Hypocalcémie/hypercalcémie

Les patients atteints d'IRC peuvent développer une hypocalcémie ou une hypercalcémie. Les comprimés pelliculés de Sevelamer carbonate 400/800 mg ne contiennent pas de calcium. Les taux de calcium sérique doivent donc être surveillés à intervalles réguliers et le calcium élémentaire doit être administré en complément si nécessaire.

#### Acidose métabolique

Les patients atteints d'insuffisance rénale chronique sont prédisposés au développement d'une acidose métabolique. Dans le cadre des bonnes pratiques cliniques, il est donc recommandé de surveiller les taux sériques de bicarbonate.

#### Péritonite

Les patients sous dialyse sont soumis à certains risques d'infection spécifiques aux modalités de dialyse. La péritonite est une complication connue chez les patients sous dialyse péritonéale et, dans le cadre d'une étude clinique sur l'hydrochlorure de sevelamer, un plus grand nombre de cas de péritonite ont été rapportés dans le groupe sevelamer par rapport au groupe témoin. Les patients en dialyse péritonéale doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de garantir l'utilisation correcte de la technique d'asepsie appropriée, ainsi que la reconnaissance et la gestion rapides de tout signe ou symptôme associé à une péritonite

#### Difficultés à avaler et à suffoquer

Des cas peu fréquents de difficulté à avaler le comprimé pelliculé Sevelamer carbonate 400/800 mg ont été rapportés. Un grand nombre de ces cas concernaient des patients atteints de maladies concomitantes, notamment des troubles de la déglutition ou des anomalies œsophagiennes. Des précautions doivent être prises lors de l'utilisation de comprimés pelliculés de Sevelamer carbonate 400/800 mg chez les patients ayant une difficulté à avaler. Pour les patients ayant des difficultés à avaler, le carbonate de sevelamer est également disponible sous forme de poudre pour suspension buvable.

#### Médicaments antiarythmiques et antiépileptiques

Lors de la prescription de Sevelamer Carbonate 400/800 mg, comprimés pelliculés, à des patients prenant également des médicaments antiarythmiques et des médicaments anti-épileptiques.

#### L'hypothyroïdie

Une surveillance plus étroite des patients atteints d'hypothyroïdie co-administrés avec du carbonate de sevelamer et de la lévothyroxine est recommandée.

#### Traitement chronique à long terme

Au cours d'un essai clinique d'un an, aucun signe d'accumulation de sevelamer n'a été observé. Cependant, l'absorption et l'accumulation potentielles de sevelamer au cours d'un traitement chronique à long terme (> un an) ne peuvent être totalement exclues.

#### Hyperparathyroïdie

Les comprimés pelliculés de Sevelamer carbonate 400/800 mg ne sont pas indiqués pour le contrôle de l'hyperparathyroïdie. Chez les patients présentant une hyperparathyroïdie secondaire, les comprimés pelliculés de Sevelamer carbonate 400/800 mg doivent être utilisés dans le contexte d'une approche thérapeutique multiple, qui pourrait comprendre du calcium sous forme de supplément taux d'hormone parathyroïdienne (iPTH).

#### Intolérance au lactose

Les comprimés pelliculés de Sevelamer carbonate 400/800 mg contiennent du lactose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en Lapp lactase ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

#### Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de sevelamer chez la femme enceinte. Des études chez les animaux ont montré certaines toxicités pour la reproduction lorsque le sevelamer était administré à des doses élevées chez le rat. Sevelamer a également été montré pour réduire l'absorption de plusieurs vitamines, y compris l'acide folique. Le risque potentiel pour l'homme est inconnu. Les comprimés pelliculés de Sevelamer carbonate 400/800 mg ne doivent être administrés aux femmes enceintes que si cela est clairement nécessaire et après une analyse minutieuse des risques et des avantages pour la mère et le fœtus.

#### Allaitement maternel

On ignore si le sevelamer est excrété dans le lait maternel humain. La nature non absorbée de sevelamer indique que l'excrétion de sevelamer dans le lait maternel est peu probable. La décision de poursuivre / d'interrompre l'allaitement ou de continuer / d'interrompre le traitement par Sevelamer carbonate 400/800 mg, comprimés pelliculés, doit être prise en tenant compte des avantages de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice de Sevelamer carbonate 400 / 800 mg de comprimés pelliculés à la femme.

#### La fertilité

Il n'existe pas de données sur l'effet du sevelamer sur la fertilité chez l'homme. Des études chez l'animal ont montré que le sevelamer n'entamait pas la fertilité chez les rats mâles ou femelles exposés à une dose équivalente à l'homme 2 fois la dose maximale d'essai clinique de 13 g/jour, sur la base d'une comparaison de la surface corporelle relative.

### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES:

Aucune étude d'interaction n'a été menée chez des patients dialysés.

Dans des études d'interaction menées chez des volontaires sains, le chlorhydrate de sevelamer, qui contient le même fragment actif que les comprimés pelliculés de 400 mg / 800 mg de carbonate de Sevelamer, a diminué la biodisponibilité de la ciprofloxacine d'environ 50% lors d'une étude à dose unique. Par conséquent, les comprimés pelliculés de Sevelamer carbonate 400/800 mg ne doivent pas être pris simultanément avec la ciprofloxacine. Des taux réduits de ciclosporine, de mycophénolate de mofétil et de tacrolimus ont été rapportés chez des patients transplantés lorsqu'il était co-administré avec du chlorhydrate de sevelamer sans conséquence clinique (par exemple, rejet de greffe). La possibilité d'une interaction ne peut être exclue et une surveillance étroite des concentrations sanguines de ciclosporine, de mycophénolate mofétil et de tacrolimus doit être envisagée pendant l'utilisation de l'association et après son retrait.

De très rares cas d'hypothyroïdie ont été rapportés chez des patients co-administrés avec du chlorhydrate de sevelamer, qui contient le même fragment actif que le carbonate de sevelamer et la lévothyroxine. Une surveillance plus étroite des niveaux d'hormone stimulant la thyroïde (TSH) est donc recommandée chez les patients recevant du carbonate de sevelamer et de la lévothyroxine.

Les patients prenant des médicaments anti-arythmiques pour le contrôle des arythmies et des médicaments anti-épileptiques pour le contrôle des troubles épileptiques ont été exclus des essais cliniques. Il faut être prudent lors de la prescription de comprimés pelliculés de Sevelamer carbonate 400/800 mg à des patients prenant également ces médicaments.

Dans les études d'interaction menées chez des volontaires en bonne santé, le chlorhydrate de sevelamer, qui contient le même fragment actif que les comprimés pelliculés de Sevelamer carbonate 400/800 mg, n'a eu aucun effet sur la biodisponibilité de la digoxine, de la warfarine, de l'énalapril ou du métoprolol. Les comprimés pelliculés de Sevelamer carbonate 400/800 mg ne sont pas absorbés et peuvent affecter la biodisponibilité d'autres médicaments. Lors de l'administration d'un médicament dont la réduction de la biodisponibilité pourrait avoir un effet cliniquement significatif sur l'innocuité ou l'efficacité, le médicament doit être administré au moins une heure avant ou trois heures après la prise de Sevelamer Carbonate 400/800 mg, comprimé pelliculé, ou le médecin devrait envisager de surveiller les taux sanguins.

### EFFETS INDÉSIRABLES:

Les effets indésirables suivants ont été rapportés avec le sevelamer:

Problèmes gastro-intestinaux

Très fréquent: nausée, vomissement, douleur abdominale supérieure, constipation

Fréquent: Diarrhée, dyspepsie, flatulence, douleur abdominale

En dehors de ces cas de prurit, des éruptions cutanées, une obstruction intestinale, un iléus/subileus et une perforation intestinale ont été rapportés chez des patients traités par sevelamer.

### SURDOSAGE ET TRAITEMENT

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Le chlorhydrate de Sevelamer, qui contient le même fragment actif que le carbonate de sevelamer, a été administré à des volontaires sains et sains à des doses allant jusqu'à 14 grammes par jour pendant huit jours, sans effets indésirables. Chez les patients atteints d'IRC, la dose quotidienne moyenne maximale étudiée était de 14,4 grammes de carbonate de sevelamer en une seule dose quotidienne.

### STOCKAGE :

Conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Protégez de la lumière et de l'humidité.

### PRÉSENTATION:

1) 10 comprimés sous blister Alu-Alu, 10 tels blisters sont emballés dans un emballage primaire avec la notice.

2) 10 comprimés sous blister Alu-Alu, 3 tels blisters sont emballés dans un emballage primaire avec la notice.

3) 10 comprimés sous blister Alu-Alu, 1 telle blister est emballée dans un emballage primaire avec la notice.

4) 10 comprimés sous blister Alu-Alu, 1 telle blister est emballée dans un mono carton avec la notice. Ces 10 mono cartons sont emballés dans un emballage extérieur.

### Fabriqué par :

Stanford Laboratories Pvt. Ltd.

(Une filiale de La Renon Healthcare Pvt. Ltd.)

8, Industrial Area, Mehatpur, (H.P.) 174315, Inde.

### Commercialisé par :

La Renon Healthcare Pvt. Ltd.

207-208, ISCON Elegance, Circle-P, Prahlad Nagar Cross

Roads, S.G. Highway, Ahmedabad-380015, Gujarat, Inde.

La Renon®

200000000

# Size = 210X297(A4)mm

## Print Color = Black

## Print Scheme = Back to Back Printing

For the use of a Registered Medical Practitioner or a Hospital only.

### Sevelamer Carbonate Tablets 400/800 mg

## SEVLAREN 400/800

#### COMPOSITION:

Each film coated tablet contains:

Sevelamer Carbonate 400/800 mg  
Excipients q.s.

#### DESCRIPTION:

Sevelamer carbonate 400/800 mg film-coated tablets contain sevelamer, a non-absorbed phosphate binding crosslinked polymer, free of metal and calcium.

#### CLINICAL PHARMACOLOGY:

Sevelamer carbonate 400/800 mg film-coated tablets contain sevelamer, a non-absorbed phosphate binding crosslinked polymer, free of metal and calcium. Sevelamer contains multiple amines separated by one carbon from the polymer backbone which become protonated in the stomach. These protonated amines bind negatively charged ions such as dietary phosphate in the intestine. By binding phosphate in the gastrointestinal tract and decreasing absorption, sevelamer lowers the phosphorus concentration in the serum. Regular monitoring of serum phosphorus levels is always necessary during phosphate binder administration.

Sevelamer has been shown to bind bile acids in vitro and in vivo in experimental animal models. Bile acid binding by ion exchange resins is a well-established method of lowering blood cholesterol. In clinical trials of sevelamer, both the mean total-cholesterol and LDL-cholesterol declined by 15-31%. The decrease in cholesterol has been observed after 2 weeks of treatment and is maintained with long-term treatment. Triglycerides, HDL-cholesterol and albumin levels did not change following sevelamer treatment. Because sevelamer binds bile acids, it may interfere with the absorption of fat soluble vitamins such as A, D, E and K. Sevelamer does not contain calcium and decreases the incidence of hypercalcemic episodes as compared to patients using calcium based phosphate binders alone. The effects of Sevelamer on phosphorus and calcium were proven to be maintained throughout a study with one year follow-up. This information was obtained from studies in which Sevelamer hydrochloride was used.

#### Pharmacokinetics:

Pharmacokinetic studies have not been carried out with Sevelamer carbonate. Sevelamer hydrochloride, which contains the same active moiety as Sevelamer carbonate, is not absorbed from the gastrointestinal tract, as confirmed by an absorption study in healthy volunteers.

#### INDICATIONS:

Sevelamer carbonate 400/800 mg film-coated tablets are indicated for the control of hyperphosphataemia in adult patients receiving haemodialysis or peritoneal dialysis.

Sevelamer carbonate 400/800 mg film-coated tablets are also indicated for the control of hyperphosphataemia in adult patients with chronic kidney disease not on dialysis with serum phosphorus  $\geq 1.78$  mmol/l.

Sevelamer carbonate 400/800 mg film-coated tablets should be used within the context of a multiple therapeutic approach, which could include calcium supplement, 1,25-dihydroxy Vitamin D3 or one of its analogues to control the development of renal bone disease.

#### DOSAGE & ADMINISTRATION:

##### Starting dose

The recommended starting dose of sevelamer carbonate is 2.4 g or 4.8 g per day based on clinical needs and serum phosphorus level. Sevelamer carbonate 400/800 mg film-coated tablets must be taken three times per day with meals.

Serum phosphorus level in patients	Total daily dose of sevelamer carbonate to be taken over 3 meals per day
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 subsequent titrating as per instructions

For patients previously on phosphate binders (sevelamer hydrochloride or calcium based), Sevelamer carbonate 400/800 mg film-coated tablets should be given on a gram for gram basis with monitoring of serum phosphorus levels to ensure optimal daily doses.

#### Titration and Maintenance

Serum phosphorus levels must be monitored and the dose of Sevelamer carbonate titrated every 2-4 weeks until an acceptable serum phosphorus level is reached, with regular monitoring thereafter.

Patients taking Sevelamer carbonate 400/800 mg film-coated tablets should adhere to their prescribed diets.

In clinical practice, treatment will be continuous based on the need to control serum phosphorus levels and the daily dose is expected to be an average of approximately 6 g per day.

#### Paediatric population

The safety and efficacy of Sevelamer carbonate 400/800 mg film-coated tablets has not been established in children below the age of 18 years.

Sevelamer carbonate 400/800 mg film-coated tablets are not recommended in children below the age of 18 years.

#### Method of administration

Tablets should be swallowed intact and should not be crushed, chewed, or broken into pieces prior to administration.

#### CONTRAINDICATIONS:

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.
- Hypophosphataemia
- Bowel obstruction

#### WARNING & PRECAUTIONS:

Efficacy and safety of Sevelamer carbonate 400/800 mg film-coated tablets has not been studied in children below the age of 18 years.

The safety and efficacy of Sevelamer carbonate 400/800 mg film-coated tablets have not been established in adult patients with chronic kidney disease not on dialysis with serum phosphorus < 1.78 mmol/l. Therefore Sevelamer carbonate 400/800 mg film-coated tablets are currently not recommended for use in these patients.

The safety and efficacy of Sevelamer carbonate 400/800 mg film-coated tablets have not been established in patients with the following disorders:

- Dysphagia
- Swallowing disorders
- Severe gastrointestinal motility disorders including untreated or severe gastroparesis, retention of gastric contents and abnormal or irregular bowel motion
- Active inflammatory bowel disease
- Major gastrointestinal tract surgery

Therefore caution should be exercised when Sevelamer carbonate 400/800 mg film-coated tablets are used in these patients.

#### Intestinal obstruction and ileus/subileus

In very rare cases, intestinal obstruction and ileus/subileus have been observed in patients during treatment with sevelamer hydrochloride, which contains the same active moiety as sevelamer carbonate. Constipation may be a preceding symptom. Patients who are constipated should be monitored carefully while being treated with Sevelamer carbonate 400/800 mg film-coated tablets. Sevelamer carbonate 400/800 mg film-coated tablets treatment should be re-evaluated in patients who develop severe constipation or other severe gastrointestinal symptoms.

#### Fat-soluble vitamins

Patients with CKD may develop low levels of fat-soluble vitamins A, D, E and K, depending on dietary intake and the severity of their disease. It cannot be excluded that Sevelamer carbonate 400/800 mg film-coated tablets can bind fat-soluble vitamins contained in ingested food. In patients not taking supplemental vitamins but on sevelamer, serum vitamin A, D, E and K status should be assessed regularly. It is recommended that vitamin supplements be given if necessary. It is recommended that CKD patients not on dialysis are given vitamin D supplements (approximately 400 IU of native vitamin D daily) which can be part of a multivitamin preparation to be taken apart from their dose of Sevelamer carbonate 400/800 mg film-coated tablets. In patients undergoing peritoneal dialysis additional monitoring of fat soluble vitamins and folic acid is recommended, since vitamin A, D, E and K levels were not measured in a clinical study in these patients.

#### Folate deficiency

There is at present insufficient data to exclude the possibility of folate deficiency during long term Sevelamer carbonate 400/800 mg film-coated tablets treatment.

#### Hypocalcaemia/hypercalcaemia

Patients with CKD may develop hypocalcaemia or hypercalcaemia. Sevelamer carbonate 400/800 mg film-coated tablets do not contain any calcium. Serum calcium levels should therefore be monitored at regular intervals and elemental calcium should be given as a supplement if required.

#### Metabolic acidosis

Patients with chronic kidney disease are predisposed to developing metabolic acidosis. As part of good clinical practice, monitoring of serum bicarbonate levels is therefore recommended.

#### Peritonitis

Patients receiving dialysis are subject to certain risks for infection specific to dialysis modality. Peritonitis is a known complication in patients receiving peritoneal dialysis and in a clinical study with sevelamer hydrochloride, a greater number of peritonitis cases were reported in the sevelamer group than in the control group. Patients on peritoneal dialysis should be closely monitored to ensure the correct use of appropriate aseptic technique with the prompt recognition and management of any signs and symptoms associated with peritonitis.

#### Swallowing and choking difficulties

Uncommon reports of difficulty swallowing the Sevelamer carbonate 400/800 mg film-coated tablet have been reported. Many of these cases involved patients with co-morbid conditions including swallowing disorders or oesophageal abnormalities. Caution should be exercised when Sevelamer carbonate 400/800 mg film-coated tablets are used in patients with difficulty swallowing. For patients with swallowing difficulties, sevelamer carbonate is also available as a powder for oral suspension.

#### Anti-arrhythmic and anti-seizure medicinal products

Caution should be exercised when prescribing Sevelamer carbonate 400/800 mg film-coated tablets to patients also taking anti-arrhythmias and anti-seizure medicinal products.

#### Hypothyroidism

Closer monitoring of patients with hypothyroidism co-administered with sevelamer carbonate and levothyroxine is recommended.

#### Long-term chronic treatment

In a clinical trial of one year, no evidence of accumulation of sevelamer was seen. However the potential absorption and accumulation of sevelamer during long-term chronic treatment (> one year) cannot be totally excluded.

#### Hyperparathyroidism

Sevelamer carbonate 400/800 mg film-coated tablets are not indicated for the control of hyperparathyroidism. In patients with secondary hyperparathyroidism Sevelamer carbonate 400/800 mg film-coated tablets should be used within the context of a multiple therapeutic approach, which could include calcium as supplements, 1,25-dihydroxy Vitamin D3 or one of its analogues to lower the intact parathyroid hormone (iPTH) levels.

#### Lactose intolerance

Sevelamer carbonate 400/800 mg film-coated tablets contain lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

#### Pregnancy

There are no data from the use of sevelamer in pregnant women. Studies in animals have shown some reproductive toxicity when sevelamer was administered to rats at high doses. Sevelamer has also been shown to reduce the absorption of several vitamins including folic acid. The potential risk to humans is unknown. Sevelamer carbonate 400/800 mg film-coated tablets should only be given to pregnant women if clearly needed and after a careful risk/benefit analysis has been conducted for both the mother and the fetus.

#### Breast-feeding

It is unknown whether sevelamer is excreted in human breast milk. The non-absorbed nature of sevelamer indicates that excretion of sevelamer in breast milk is unlikely. A decision on whether to continue/discontinue breast-feeding or to continue/discontinue therapy with Sevelamer carbonate 400/800 mg film-coated tablets should be made taking into account the benefit of breast-feeding to the child and the benefit of Sevelamer carbonate 400/800 mg film-coated tablets therapy to the woman.

#### Fertility

There are no data from the effect of sevelamer on fertility in humans. Studies in animals have shown that sevelamer did not impair fertility in male or female rats at exposures at a human equivalent dose 2 times the maximum clinical trial dose of 13 g/day, based on a comparison of relative body surface area.

#### DRUG INTERACTIONS:

Interaction studies have not been conducted in patients on dialysis.

In interaction studies in healthy volunteers, sevelamer hydrochloride, which contains the same active moiety as in Sevelamer carbonate 400/800 mg film-coated tablets, decreased the bioavailability of ciprofloxacin by approximately 50% when co-administered with sevelamer hydrochloride in a single dose study. Consequently, Sevelamer carbonate 400/800 mg film-coated tablets should not be taken simultaneously with ciprofloxacin. Reduced levels of ciclosporin, mycophenolate mofetil and tacrolimus have been reported in transplant patients when co-administered with sevelamer hydrochloride without any clinical consequences (i.e. graft rejection). The possibility of an interaction cannot be excluded and a close monitoring of blood concentrations of ciclosporin, mycophenolate mofetil and tacrolimus should be considered during the use of combination and after its withdrawal.

Very rare cases of hypothyroidism have been reported in patients co-administered sevelamer hydrochloride, which contains the same active moiety as sevelamer carbonate, and levothyroxine. Closer monitoring of thyroid stimulating hormone (TSH) levels is therefore recommended in patients receiving sevelamer carbonate and levothyroxine.

Patients taking anti-arrhythmic medicinal products for the control of arrhythmias and anti-seizure medicinal products for the control of seizure disorders were excluded from clinical trials. Caution should be exercised when prescribing Sevelamer carbonate 400/800 mg film-coated tablets to patients also taking these medicinal products.

In interaction studies in healthy volunteers, sevelamer hydrochloride, which contains the same active moiety as Sevelamer carbonate 400/800 mg film-coated tablets, had no effect on the bioavailability of digoxin, warfarin, enalapril or metoprolol. Sevelamer carbonate 400/800 mg film-coated tablets are not absorbed and may affect the bioavailability of other medicinal products. When administering any medicinal product where a reduction in the bioavailability could have a clinically significant effect on safety or efficacy, the medicinal product should be administered at least one hour before or three hours after Sevelamer carbonate 400/800 mg film-coated tablets, or the physician should consider monitoring blood levels.

#### ADVERSE EFFECTS:

The following adverse reactions have been reported with sevelamer:

##### Gastrointestinal disorders

Very common : Nausea, vomiting, upper abdominal pain, constipation

Common : Diarrhoea, dyspepsia, flatulence, abdominal pain

Apart from these cases of pruritus, rash, intestinal obstruction, ileus/subileus, and intestinal perforation have been reported in patients during treatment with sevelamer.

#### OVERDOSE AND TREATMENT

No cases of overdose have been reported. Sevelamer hydrochloride, which contains the same active moiety as sevelamer carbonate, has been given to normal healthy volunteers in doses of up to 14 grams per day for eight days with no undesirable effects. In CKD patients, the maximum average daily dose studied was 14.4 grams of sevelamer carbonate in a single daily dose.

#### STORAGE:

Store at a temperature not exceeding 30°C. Protect from light and moisture.

#### PRESENTATION:

- 1)10 tablets in Alu-Alu blister, 10 such blisters are packed in a primary carton along with the package insert.
- 2)10 tablets in Alu-Alu blister, 3 such blisters are packed in a primary carton along with the package insert.
- 3)10 tablets in Alu-Alu blister, 1 such blister is packed in a primary carton along with the package insert.
- 4)10 tablets in Alu-Alu blister, 1 such blister is packed in a monocarton along with package insert. Such 10 monocartons are packed in an outer carton.

#### Manufactured By:

**Stanford Laboratories Pvt. Ltd.**

(A subsidiary company of La Renon Healthcare Pvt. Ltd)

8, Industrial Area, Mehatpur, (H.P.) 174 315, India.


#### Marketed By:

**La Renon Healthcare Pvt. Ltd.**

207-208, ISCON Elegance, Circle-P, Prahlad Nagar Cross Roads, S.G. Highway, Ahmedabad-380015, Gujarat, India.

**La Renon**<sup>®</sup>

2000xxxxx

 <b>Stanford Laboratories Pvt.Ltd.</b>					
<b>Product</b>	Levigress 250	<b>New/Revised Artwork</b>	New	<b>FDA Lic. Availability</b>	
<b>Dosage Form</b>	Tablet	<b>Reason for Change</b>		<b>Proof 1</b>	07-11-19
<b>Item</b>	Package Insert	<b>Colour Scheme</b>	CMYK	<b>Corrections of Proof 1</b>	
<b>Dimension</b>	123x245 mm	<b>Pantone Shades</b>	NA	<b>Proof 2</b>	
<b>Substrate</b>	NA	<b>Total No. of Colours</b>	One	<b>Corrections of Proof 2</b>	
<b>Specification</b>	75 gsm paper	<b>Item Code</b>	E-LL-250-PI-V0	<b>Proof 3</b>	
<b>Printing Area</b>	NA	<b>Design / Colour Approved on</b>		<b>Corrections of Proof 3</b>	
<b>Item Style</b>	NA	<b>Vendor</b>		<b>Country</b>	Export-FCP
<b>A/W Approved by PMT Stanford</b>		<b>A/W Approved by Plant Stanford</b>		<b>A/W Approved by PMT LaRenon</b>	
<b>Remark (If any) :</b>					