

 5. september 2021

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Sevelamerhydrochlorid "Waymade", filmovertrukne tabletter 800 mg**

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

 31279

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Sevelamerhydrochlorid "Waymade"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 800 mg sevelamerhydrochlorid.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på:

Dette lægemiddel indeholder 96 mg sorbitol i hver tablet.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Ovale, hvide til råhvide, filmovertrukne tabletter ca. 19,10×9,80 mm, præget med 800 på den ene side og præget med SH på den anden side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Sevelamerhydrochlorid er indiceret til kontrol af hyperphosphatæmi hos voksne patienter, der er i hæmodialyse eller peritonealdialyse. Sevelamerhydrochlorid bør anvendes i forbindelse med flere andre behandlinger, der kan omfatte ekstra tilførsel af calcium, 1,25-dihydroxy-vitamin D3 eller et af dettes analoge stoffer til styring af udviklingen af renal knoglesygdom.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

*Startdosis*

Den anbefalede startdosis af sevelamerhydrochlorid er 2,4 g eller 4,8 g dagligt baseret på kliniske behov og serumphosphatniveau. Sevelamerhydrochlorid skal tages tre gange dagligt i forbindelse med måltider.

|  |  |
| --- | --- |
| Serumphosphatniveauer hos patienter, der ikke får phosphatbindere | Startdosis Sevelamerhydrochlorid "Waymade" 800 mg |
| 1,76 –2,42 mmol/L (5,5-7,5 mg/dl) | 1 tablet 3 gange daglig |
| > 2,42 mmol/L (> 7,5 mg/dl) | 2 tabletter 3 gange daglig |

Patienter, der tidligere har taget phosphatbindere, bør have sevelamerhydrochlorid på gram til gram basis under monitorering af serumphosphatniveauet for at sikre en optimal daglig dosis.

*Titrering og vedligeholdelse*

Serumphosphatniveauerne skal nøje monitoreres, og dosen af sevelamerhydrochlorid titreres med 0,8 g forøgelse tre gange daglig (2,4 g/dag) med det formål at sænke serumphosphatet til 1,76 mmol/L (5,5 mg/dl) eller derunder. Serumphosphat skal testes hver anden eller tredje uge, indtil der er opnået et stabilt serumphosphatniveau, og derefter jævnligt.

Doseringsområdet kan variere mellem 1 og 5 tabletter af 800 mg pr. måltid. Den gennemsnitlige, faktiske daglige dosis i den kroniske fase i et klinisk studie over 1 år var 7 g sevelamer.

*Pædiatrisk population*

Sikkerheden og virkningen af dette lægemiddel er ikke dokumenteret hos patienter under 18 år.

*Nedsat nyrefunktion*

Sikkerheden og virkningen af dette lægemiddel er ikke dokumenteret hos prædialysepatienter.

*Administration*

Til oral anvendelse.

Patienterne skal indtage sevelamerhydrochlorid sammen med måltider og holde sig til deres foreskrevne diæter. Tabletterne skal sluges hele. Må ikke knuses, tygges eller brækkes i stykker inden administration.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for sevelamer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt 6.1.
* Hypophosphatæmi
* Tarmobstruktion

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Sevelamerhydrochlorids sikkerhed og effekt er ikke undersøgt hos patienter med:

* Synkevanskeligheder
* aktiv inflammatorisk tarmsygdom
* gastrointestinale motilitetsproblemer, inklusive ubehandlet eller svær gastroparese, retention af ventrikelindhold pga. divertikulose, unormal eller uregelmæssig tarmbevægelse
* patienter med større gastrointestinale kirurgiske indgreb i anamnesen.

Der skal derfor udvises forsigtighed, når sevelamerhydrochlorid anvendes hos patienter med disse problemer.

Intestinal obstruktion og ileus/subileus

I meget sjældne tilfælde er der observeret tarmobstruktion og ileus/subileus hos patienter under behandling med sevelamerhydrochlorid. Obstipation kan være et første symptom. Patienter med obstipation skal overvåges omhyggeligt, medens de behandles med sevelamerhydrochlorid.

Behandling med sevelamerhydrochlorid skal genvurderes for patienter, der udvikler svær obstipation eller andre alvorlige gastrointestinale symptomer.

Fedtopløselige vitaminer

Afhængigt af fødeindtagelse og graden af terminal nyresvigt kan dialysepatienter udvikle lave niveauer af A-, D-, E- og K-vitamin. Det kan ikke udelukkes, at sevelamerhydrochlorid kan binde fedtopløselige vitaminer i indtaget mad. Hos patienter, der ikke tager disse vitaminer, bør det derfor overvejes nøje at monitorere niveauerne af A-, D- og E-vitamin og vurdere status af vitamin-K gennem måling af tromboplastintid og om nødvendigt give vitamintilskud. Ekstra monitorering af vitaminer og folinsyre anbefales hos patienter i peritonealdialyse, eftersom niveauet af A-, D-, E- og K-vitamin ikke blev målt i kliniske studier hos sådanne patienter.

Folatmangel

Der er i øjeblikket utilstrækkelige data til at udelukke muligheden for folatmangel ved langtidsbehandling med sevelamerhydrochlorid.

Hypokalcæmi/hyperkalcæmi

Patienter med nyreinsufficiens kan udvikle hypokalcæmi eller hyperkalcæmi. Sevelamerhydrochlorid indeholder ikke calcium. Serumcalciumniveauerne bør monitoreres, som det sker ved normal opfølgning af dialysepatienter. Der bør gives usammensat calcium som tilskud i tilfælde af hypokalcæmi.

Metabolisk acidose

Patienter med kronisk nyreinsufficiens er disponeret for at udvikle metabolisk acidose. Forværring af acidose er rapporteret efter skift fra andre phosphatbindere til sevelamer i en række studier, hvor der blev observeret lavere hydrogencarbonatniveauer hos patienter, der blev behandlet med sevelamer, sammenlignet med patienter, der blev behandlet med calciumbaserede bindere. Derfor anbefales en nøje monitorering af hydrogencarbonatniveau i serum.

Peritonitis

Patienter i dialyse har en vis risiko for infektion, der er specifik for dialysemetoden. Peritonitis er en kendt komplikation hos patienter i peritonealdialyse (PD), og i et klinisk studie med sevelamerhydrochlorid blev et antal peritonitistilfælde rapporteret. Patienter i peritonealdialyse skal derfor overvåges nøje for at sikre pålidelig brug af aseptisk teknik samt øjeblikkelig erkendelse og behandling af tegn og symptomer på peritonitis.

Problemer med at sluge tabletterne eller med at få tabletterne galt i halsen

Der er i ikke almindelige tilfælde rapporteret, at patienter har haft svært ved at sluge sevelamerhydrochlorid-tabletten. Mange af disse tilfælde har involveret patienter med andre lidelser, bl.a. synkeforstyrrelser eller esophagus-abnormaliteter. Der skal udvises forsigtighed, når sevelamerhydrochlorid anvendes hos patienter, der har problemer med at synke.

Hypothyroidisme

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

Langtidsbehandling

Da der ikke foreligger data om kronisk anvendelse af sevelamer i over et år, kan potentiel absorption og akkumulation af sevelamer under langvarig kronisk behandling ikke helt udelukkes (se pkt. 5.2).

Hyperparathyroidisme

Sevelamerhydrochlorid alene er ikke indiceret til kontrol af hyperparathyreose. Hos patienter med sekundær hyperparathyreose bør sevelamerhydrochlorid anvendes i forbindelse med flere andre behandlinger, der kan omfatte ekstra tilførsel af calcium, 1,25-dihydroxy-vitamin D3 eller et af dettes analoger for at sænke intakt parathyroideahormon-(iPTH)-niveauerne.

Serumchlorid

Serumchlorid kan blive forøget under behandling med sevelamerhydrochlorid, idet chlorid kan udveksles med phosphor i det intestinale lumen. Selv om der ikke er observeret nogen klinisk signifikant forøgelse af serumchlorid i de kliniske studier, bør serumchlorid monitoreres, som det sker ved rutinemæssig opfølgning hos en dialysepatient. Et gram sevelamerhydrochlorid indeholder cirka 180 mg (5,1 mEq) chlorid.

Inflammatoriske gastrointestinale sygdomme

Tilfælde af alvorlige inflammatoriske sygdomme i forskellige dele af mave-tarm-kanalen (herunder alvorlige komplikationer såsom blødning, 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. Sevelamerhydrochlorid behandling skal reevalueres hos patienter, som udvikler svære gastrointestinale symptomer.

Advarsel om hjælpestoffer i lægemiddelformulering

Sevelamerhydrochlorid-tabletter indeholder sorbitol. Patienter med arvelig fructose­intolerans (HFI) bør ikke tage dette lægemiddel.

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

Dialyse

Der er ikke gennemført interaktionsstudier hos patienter i dialyse.

Ciprofloxacin

Ved interaktionsstudier på raske frivillige reducerede sevelamerhydrochlorid ciprofloxacins biotilgængelighed med cirka 50 % ved samtidig indgivelse af sevelamerhydrochlorid i et enkeltdosisstudie. Derfor bør sevelamerhydrochlorid ikke tages samtidig med ciprofloxacin.

Medicin mod arytmier og kramper

Patienter i behandling med anti-arytmi-lægemidler til kontrol af arytmier og lægemidler mod krampeanfald til kontrol af krampelidelser blev ekskluderet fra de kliniske studier. Der skal udvises forsigtighed ved ordination af sevelamerhydrochlorid til patienter, der også tager sådanne lægemidler.

Levothyroxin

Der er efter markedsføring rapporteret meget sjældne tilfælde af øget thyreoidea-stimulerende hormon (TSH)-niveau hos patienter, som har fået sevelamerhydrochlorid og levothyroxin samtidigt. Tættere monitorering af TSH-niveauer anbefales derfor hos patienter, der får begge lægemidler.

Ciclosporin, mycophenolatmofetil og tacrolimus hos transplantationspatienter

Reducerede ciclosporin-, mycophenolatmofetil- og tacrolimus-niveauer er blevet rapporteret hos transplantationspatienter co-administreret sevelamerhydrochlorid uden kliniske konsekvenser (dvs. organafstødning). Muligheden for en interaktion kan ikke udelukkes og nøje monitorering af blodkoncentrationerne af mycophenolatmofetil, ciclosporin og tacrolimus bør overvejes ved kombinationsbehandling, og efter behandlingen er afsluttet.

Digoxin, warfarin, enalapril eller metoprolol

Ved interaktionsstudier med raske frivillige havde sevelamerhydrochlorid ingen virkning på biotilgængeligheden af digoxin, warfarin, enalapril eller metoprolol.

Protonpumpehæmmere

Efter markedsføring er der rapporteret om meget sjældne tilfælde af forhøjede phosphatniveauer hos patienter hvor protonpumpehæmmere og sevelamerhydrochlorid er administreret samtidig.

Biotilgængelighed

Sevelamerhydrochlorid absorberes ikke, men kan påvirke biotilgængeligheden af andre lægemidler. Ved indgivelse af et lægemiddel, hvor en reduktion af biotilgængeligheden kan have en klinisk signifikant effekt på sikkerheden og virkningen, skal det pågældende lægemiddel indgives mindst en time inden eller tre timer efter sevelamerhydrochlorid, eller lægen bør overveje at måle blodkoncentrationerne.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Sikkerheden ved anvendelse af sevelamerhydrochlorid til gravide kvinder er ikke fastlagt. Ved dyrestudier var der ingen tegn på, at sevelamer medførte embryoføtal toksicitet. Sevelamerhydrochlorid bør kun gives til gravide kvinder, hvis det er strengt nødvendigt, og først efter at der er blevet gennemført en omhyggelig afvejning af risici og fordele for såvel mor som foster (se pkt. 5.3).

Amning

Sikkerheden ved anvendelse af sevelamerhydrochlorid til ammende kvinder er ikke fastlagt. Sevelamerhydrochlorid bør kun gives til ammende kvinder, hvis det er strengt nødvendigt, og først efter at der er blevet gennemført en omhyggelig analyse af risici og fordele for såvel mor som barn (se pkt. 5.3).

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 med 13 g/dag, baseret på en sammenligning af det relative legemsoverfladeareal.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

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

**4.8 Bivirkninger**

Oversigt over sikkerhedsprofilen

De hyppigst forekommende bivirkninger (≥ 5 % af patienterne) var alle i systemorganklassen mave-tarm-kanalen.

Tabel over bivirkninger

Parallel designede kliniske studier, der omfattede 244 patienter i hæmodialyse, som var i behandling i op til 54 uger samt 97 patienter i peritonealdialyse med en 12 ugers lang behandlingstid blev udført.

Bivirkninger fra disse studier (299 patienter), fra ukontrollerede kliniske studier (384 patienter) og fra spontane indberetninger post-marketing, er anført efter hyppighed i nedenstående tabel. Indberetningsfrekvensen klassificeres som meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **MedDRA****Systemorganklasser** | **Meget****almindelig** | **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Meget sjælden** | **Ikke kendt** |
| Immunsystemet |  |  |  | Overfølsomhed\* |  |
| Metabolisme og ernæring |  |  | Acidose, forhøjede chlorid­niveauer i serum |  |  |
| Mave-tarm-kanalen | Kvalme, opkastning | Diaré, dyspepsi, flatulens, abdominalsmerter, obstipation |  |  | Mavesmerter, tarmobstruktion, ileus/subileus, divertikulitis ogtarmperforation1,gastrointestinalhæmoragi\*1,intestinalulceration\*1,gastrointestinalnekrose\*1,colitis\*1,intestinal svulst\*1 |
| Hud og subkutanevæv |  |  |  |  | Pruritus, udslæt |
| Undersøgelser |  |  |  |  | Krystalaflejring itarmene\*1 |

*\* post-marketing erfaring*

*1 Se advarsel vedr. inflammatoriske gastrointestinale sygdomme i pkt. 4.4*

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk).

**4.9 Overdosering**

Sevelamerhydrochlorid er blevet givet til almindelige, raske frivillige i doser på op til 14 gram, hvilket svarer til sytten tabletter af 800 mg pr. dag i otte dage uden bivirkninger.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: V 03 AE 02. Behandling af hyperphosphatæmi.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Sevelamerhydrochlorid indeholder sevelamer, en ikke-absorberet phosphatbindende poly (allylaminhydrochlorid) polymer, der er fri for metal og calcium. Den indeholder adskillige aminer adskilt af et kulstof fra polymerstammen. Disse aminer bliver delvist protoneret i tarmen og reagerer med phosphatmolekyler gennem ion- og hydrogenbinding. Ved at binde phosphat i den gastrointestinale kanal nedsætter sevelamer phosphatkoncentrationen i serum.

I kliniske studier har sevelamer vist sig at være effektiv i reduceringen af phosphor hos patienter, som var i hæmodialyse eller peritonealdialyse.

Sevelamer nedsætter forekomsten af hyperkalcæmi-tilfælde sammenlignet med patienter, der alene indtager calcium-baserede phosphatbindemidler, formentlig fordi selve præparatet ikke indeholder calcium. Det blev i et studie med opfølgning efter et år påvist, at virkningen på phosphat og kalium blev opretholdt.

Sevelamer har vist sig at binde galdesyrer in vitro og in vivo ved dyreforsøgsmodeller. Galdesyrebinding ved ionbytter-resiner er en anerkendt måde at sænke blodets kolesteroltal på. Ved kliniske studier blev middel total- og LDL-kolesterol reduceret med 15-31%. Denne virkning blev observeret efter 2 uger og opretholdt ved langtidsbehandling. Triglycerider, HDL-kolesterol og albumin forandredes ikke.

I kliniske studier med hæmodialysepatienter havde sevelamer givet alene ikke nogen vedvarende og klinisk signifikant virkning på serumintakt parathyroideahormon (iPTH). I det 12 ugers lange studie, som omfatter patienter i peritonealdialyse, blev der dog set lignende iPTH-reduktioner sammenlignet med patienter, som modtog calciumacetat. Hos patienter med sekundær hyperparathyreose bør sevelamerhydrochlorid anvendes i forbindelse med flere andre behandlinger, der kan omfatte calciumtilskud, 1,25-dihydroxy-vitamin D3 eller et af dettes analoge stoffer for at sænke niveauerne af iPTH.

I et klinisk studie af et års varighed viste sevelamerhydrochlorid ingen negativ påvirkning af knogleomsætning eller mineralisering sammenlignet med calciumcarbonat.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

I henhold til et farmakokinetisk studie med indgivelse af en enkelt dosis til raske frivillige bliver sevelamerhydrochlorid ikke absorberet fra gastrointestinalkanalen. Der er ikke gennemført farmakokinetiske studier hos patienter med nyresvigt (se pkt. 4.4).

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

I prækliniske studier på rotter og hunde nedsatte sevelamerhydrochlorid optagelsen af de fedtopløselige vitaminer, D, E og K og folinsyre i en dosis på 10 gange de maksimale humane doser.

I et studie på rotter, hvor sevelamer blev indgivet i 15-30 gange den humane dosis, blev der fundet en forøgelse af serumkobber. Dette blev ikke bekræftet ved studie på hunde eller ved kliniske studier. Der findes ikke for øjeblikket nogen tilgængelige formelle carcinogenitetsdata. Dog har in vitro og in vivo studier antydet, at sevelamerhydrochlorid ikke har noget genotoksisk potentiale. Desuden absorberes lægemidlet ikke i fordøjelseskanalen.

I reproduktionsstudier var der intet tegn på, at sevelamer medførte fosterdødelighed, foster- toksicitet eller teratogenitet ved de testede doser (op til 1 g/kg/dag hos kaniner og op til 4,5 g/kg/dag hos rotter). Manglende skeletal ossifikation blev observeret flere steder på fostre hos hunrotter, der havde modtaget doser af sevelamer på 8-20 gange den maksimale humane dosis på 200 mg/kg. Virkningerne kan være en følge af mangel på D-vitamin og/eller K-vitamin ved disse høje doser.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne:

Sorbitol (E 420)

Hypromellose (E 464)

Crosspovidon type B

Kolloid vandfri silica

Magnesiumstearat

Filmovertræk:

Opadry hvid 20F580006 indeholder;

Hypromellose (E 464)

Hydroxypropylcellulose (E 463)

Macrogol 6000 (E 1521)

Titaniumdioxid (E171)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 4 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Hold beholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

HDPE-beholder med silicagel tørremiddel, påsat børnesikret polypropylene-låg og induktionsforsegling.

Pakningsstørrelser:

1 beholder med 30 filmovertrukne tabletter

1 beholder med 100 filmovertrukne tabletter

1 beholder med 180 filmovertrukne tabletter

Multipakninger med 180 filmovertrukne tabletter (6 beholdere med 30 tabletter)

Multipakninger med 360 filmovertrukne tabletter (2 beholdere med 180 tabletter)

Multipakninger med 540 filmovertrukne tabletter (3 beholdere med 180 tabletter)

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Waymade B.V.

Herikerbergweg 88

Amsterdam, 1101CM

Holland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 61458

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 19. september 2019

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 5. september 2021