

13. oktober 2022

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Sevemed, filmovertrukne tabletter**

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

 27344

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Sevemed

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Hver tablet indeholder 800 mg sevelamercarbonat.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukket tablet indeholder 286,25 mg lactosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Filmovertrukne tabletter

Ovale, hvide til råhvide, filmovertrukne tabletter. Tabletterne er præget med 'SVL' på den ene side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

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

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

Sevemed bør anvendes i forbindelse med flere andre behandlinger, der kan omfatte supplement af kalcium, 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 sevelamercarbonat er 2,4 g eller 4,8 g daglig baseret på kliniske behov og serumfosfatniveau. Sevemed skal tages tre gange daglig 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 Sevemed 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

*Ældre*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre.

*Nedsat leverfunktion*

Der er ikke udført studier hos patienter med nedsat leverfunktion.

*Pædiatrisk population*

Virkningen og sikkerheden af Sevemed for børn under 6 år eller hos børn med en legemsoverfladeareal under 0,75 m2 er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Virkningen og sikkerheden af Sevemed for børn over 6 år med en legemsoverfladeareal over 0,75 m2 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.

Sevemed 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 Sevemed bør først påbegyndes efter en omhyggelig benefit/risk assessment. Hvis behandlingen påbegyndes, skal patienter med disse sygdomme overvåges. Sevemed-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 Sevemed. 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 jævnligt. 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 daglig), 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 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.

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 Sevemed-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.

Hypothyroidisme

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 D3 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.

Lactoseintolerans

Dette lægemiddel indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose-/galactose-malabsorption.

**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 hypotyreose 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 en time før eller tre timer efter Sevemed, 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 ordinering af protonpumpehæmmere til patienter, der samtidig behandles med Sevemed. Fosfat-serum niveauet bør overvåges og Sevemed 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 Graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af sevelamer til gravide. Dyrestudier har påvist nogen reproduktionstokcisitet, 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 relativt 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 (≥ 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 (*≥* 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) 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, tarmperforation1,gastrointestinal hæmoragi\*1,intestinal ulceration\*1,gastrointestinal nekrose\*1,colitis\*1,intestinal svulst\*1 |
| Hud og subkutane væv |  |  |  | Pruritus, udslæt |
| Undersøgelser |  |  |  | Krystalaflejring i tarmene\*1 |

\**post-marketing erfaring*

1 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. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Sevelamerhydrochlorid, der indeholder samme aktive fragment som sevelamercarbonat, er blevet administreret til raske forsøgspersoner i doser på op til 14 gram daglig 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.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: V 03 AE 02. Alle andre terapeutiske produkter, lægemidler til behandling af hyperkaliæmi og hyperfosfatæmi.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Virkningsmekanisme

Sevemed 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 daglig er terapeutisk ækvivalent med sevelamerhydrochlorid.

 Det første studie påviste, at sevelamercarbonattabletter doseret tre gange daglig var ækvivalent med sevelamerhydrochloridtabletter doseret tre gange daglig hos 79 hæmodialyse-patienter behandlet over to randomiserede 8 ugers behandlingsperioder (gennemsnitlig serumfosfat koncentration var 1,5 ± 0,3 mmol/l for både sevelamercarbonat og sevelamerhydrochlorid). Det andet studie påviste, at sevelamercarbonatpulver doseret tre gange daglig var ækvivalent med sevelamerhydrochloridtabletter doseret tre gange daglig hos 31 hyperfosfatæmiske (defineret som serum-fosfat-niveauer ≥ 1,78 mmol/l) hæmodialyse-patienter over to randomiserede 4-ugers behandlingsperioder (gennemsnitlig serumfosfat koncentration var 1,6 ± 0,5 mmol/l for sevelamercarbonatpulver og 1,7 ± 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 D3 eller et analogpræparat for at reducere niveauet af iPTH.

I eksperimentelle dyremodeller er det blevet påvist, at sevelamer binder galdesyrer *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 galdesyrer, 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 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 m2 til 2,4 m2) 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. Behandlingsresponset blev opretholdt hos de pædiatriske patienter, der fik sevelamercarbonat i løbet af den 6-måneder 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. Behandlingsresponset 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

Lactosemonohydrat

Silica, kolloid vandfri

Zinkstearat

Filmovertræk

Hypromellose (E464)

Diacetyleret monoglycerid

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

 HDPE-beholder med polypropylenlåg (med eller uden ydre pakning). HDPE-beholderen indeholder et tørremiddel.

Pakningsstørrelser: 180 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG

Kuhloweg 37

58638 Iserlohn

Tyskland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 47186

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 18. juni 2014

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 13. oktober 2022