

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sevelameercarbonaat Sandoz 800 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 800 mg sevelameercarbonaat.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 271,94 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Ovale, witte tot gebroken witte filmomhulde tabletten (20 mm x 7 mm) zonder breukstreep. De tabletten zijn bedrukt met 'SVL' aan een zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Sevelameercarbonaat Sandoz 800 mg is geïndiceerd voor de beheersing van hyperfosfatemie bij volwassen patiënten die hemodialyse of peritoneale dialyse ondergaan.

Sevelameercarbonaat Sandoz 800 mg is eveneens geïndiceerd voor de beheersing van hyperfosfatemie bij volwassen patiënten met langdurige nieraandoeningen die niet gedialyseerd worden en bij wie de serumfosforwaarde $\geq 1,78$ mmol/l is.

Sevelameercarbonaat Sandoz 800 mg dient te worden gebruikt in het kader van een meervoudige therapeutische aanpak, waartoe zou kunnen behoren calciumsuppletie, 1,25-dihydroxy-vitamine D₃ of een analoog, om de ontwikkeling van renale botziekten te beheersen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Aanvangsdosis

De aanbevolen aanvangsdosis van sevelameercarbonaat is 2,4 g of 4,8 g per dag op basis van de klinische behoeften en het serumfosforgehalte. Sevelameercarbonaat Sandoz 800 mg moet driemaal daags bij de maaltijd worden ingenomen.

Serumfosfaatgehalte bij patiënten	Totale dagelijkse dosis sevelameercarbonaat, in te nemen over 3 maaltijden 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 opvolgende titratie, zie rubriek "Titratie en onderhoud"

Voor patiënten die eerder fosfaatbinders kregen (sevelameerhydrochloride of op calciumbasis), dient Sevelameercarbonaat Sandoz 800 mg te worden gegeven op basis van gelijk gewicht en dient het serumfosforgehalte te worden gecontroleerd om optimale dagelijkse doses te garanderen.

Titratie en onderhoud

Het serumfosfaatgehalte dient nauwgezet te worden gevolgd en de dosis sevelameercarbonaat dient 3 maal per dag met stappen van 0,8 g per keer (2,4 g/dag) elke 2-4 weken getitreerd te worden totdat een acceptabel serumfosfaatgehalte is bereikt; daarna dient het regelmatig te worden gecontroleerd.

Patiënten die Sevelameercarbonaat Sandoz 800 mg innemen, dienen zich aan hun voorgeschreven dieet te houden.

In de klinische praktijk zal behandeling voortdurend worden gebaseerd op de noodzaak het serumfosfaatgehalte te reguleren en naar verwachting zal de dagelijkse dosis gemiddeld ongeveer 6 g zijn.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig bij de oudere patiëntengroep.

Leverfunctiestoornissen

Er zijn geen studies uitgevoerd bij patiënten met leverfunctiestoornissen.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Sevelameercarbonaat Sandoz 800 mg bij kinderen jonger dan 6 jaar of bij kinderen met een lichaamsoppervlak van minder dan 0,75 m² zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

De veiligheid en werkzaamheid van Sevelameercarbonaat Sandoz 800 mg bij kinderen ouder dan 6 jaar en met een lichaamsoppervlak > 0,75 m², zijn vastgesteld. De huidige beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1.

Bij pediatrische patiënten dient men de suspensie voor oraal gebruik toe te dienen, aangezien de tabletformuleringen voor deze populatie niet geschikt zijn.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

De tabletten moeten in hun geheel worden doorgeslikt; men mag ze niet verkrumelen, erop kauwen of in stukjes breken voordat ze toegediend worden. Sevelameercarbonaat Sandoz 800 mg dient met voedsel te worden ingenomen en niet op een lege maag.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Hypofosfatemie.
- Darmobstructie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De werkzaamheid en veiligheid van Sevelameercarbonaat Sandoz 800 mg zijn niet onderzocht bij volwassen patiënten met chronische nierinsufficiëntie die niet gedialyseerd worden en bij wie het serumfosforgehalte <1,78 mmol/l is. Daarom wordt Sevelameercarbonaat Sandoz 800 mg momenteel niet aangeraden voor toepassing bij deze patiënten.

De werkzaamheid en veiligheid van Sevelameercarbonaat Sandoz 800 mg zijn niet onderzocht bij patiënten met de volgende aandoeningen:

- dysfagie
- slikstoornissen
- ernstige verstoring van de darmmotiliteit, met inbegrip van niet-behandelde of ernstige gastroparese, retentie van de maaginhoud en abnormale of onregelmatige stoelgang
- actieve inflammatoire darmziekten
- een grote maagdarmoperatie in de anamnese.

De behandeling van deze patiënten met Sevelameercarbonaat Sandoz 800 mg mag alleen worden gestart na zorgvuldige afweging van de voordelen/risico's. Als de behandeling wordt gestart, moeten patiënten die aan deze aandoeningen lijden, worden gecontroleerd. De behandeling met Sevelameercarbonaat Sandoz 800 mg moet opnieuw worden geëvalueerd bij patiënten die ernstige constipatie of andere ernstige gastro-intestinale symptomen ontwikkelen.

Darmobstructie en ileus/subileus

In zeer zeldzame gevallen is bij patiënten tijdens behandeling met sevelameerhydrochloride (capsules/tabletten) darmobstructie en ileus/subileus waargenomen.

Sevelameerhydrochloride bevat hetzelfde werkzame deel van het molecuul als sevelameercarbonaat. Obstipatie kan een prodromaal verschijnsel van darmobstructie en ileus/subileus zijn. Patiënten bij wie obstipatie optreedt, moeten regelmatig zorgvuldig worden gecontroleerd terwijl ze met Sevelameercarbonaat Sandoz 800 mg worden behandeld. De behandeling met Sevelameercarbonaat Sandoz 800 mg moet opnieuw worden beoordeeld bij patiënten bij wie ernstige obstipatie of andere ernstige maagdarmklachten ontstaan.

In vet oplosbare vitaminen en folaatdeficiëntie

Afhankelijk van het gevolgde dieet en de ernst van hun aandoening kunnen bij chronische nierpatiënten lage spiegels van de in vet oplosbare vitamines A, D, E en K ontstaan. Het kan niet worden uitgesloten dat Sevelameercarbonaat Sandoz 800 mg in vet oplosbare vitaminen in het opgenomen voedsel kan binden. Daarom dient bij patiënten die geen vitaminesuppletie nemen, te worden overwogen de vitamine A-, D-, E- en K-status te onderzoeken. Zo nodig dienen deze vitamines te worden gesuppleerd. Het wordt geadviseerd om patiënten met nierinsufficiëntie die niet gedialyseerd worden, vitamine D-suppletie te geven (dagelijks ongeveer 400 IE natuurlijke vitamine D); dit zou een onderdeel kunnen zijn van een multivitaminepreparaat dat naast hun dosis Sevelameercarbonaat Sandoz 800 mg moet worden ingenomen. Het verdient aanbeveling bij patiënten die peritoneale dialyse ondergaan, de vitamine- en foliumzuurspiegel extra te controleren, omdat de spiegels voor vitamine A, D, E en K in een klinisch onderzoek bij deze patiënten niet gemeten zijn.

Momenteel zijn er onvoldoende gegevens beschikbaar om de mogelijkheid van folaatdeficiëntie tijdens een langdurige behandeling met Sevelameercarbonaat Sandoz 800 mg uit te sluiten. Bij patiënten die geen aanvullend foliumzuur gebruiken maar wel sevelamer, dient het foliumzuurspiegel regelmatig te worden gecontroleerd.

Hypocalciëmie/hypercalciëmie

Patiënten met chronisch nierfalen kunnen hypo- of hypercalciëmie ontwikkelen. Sevelameercarbonaat Sandoz 800 mg bevat geen calcium. Het serumcalciumgehalte dient om die reden regelmatig te worden gecontroleerd en, zo nodig, dient elementair calcium als supplement gegeven te worden.

Metabole acidose

Patiënten met een chronische nieraandoening kunnen metabole acidose ontwikkelen. Als onderdeel van goed klinisch handelen wordt dan ook een nauwgezette controle van de bicarbonaatspiegels in het serum aanbevolen.

Peritonitis

Patiënten die dialyse ondergaan, lopen bepaalde risico's op infectie behorend bij het type dialyse. Peritonitis is een bekende complicatie bij patiënten die peritoneale dialyse (PD) ondergaan en in een klinisch onderzoek met sevelameerhydrochloride zijn meer gevallen van peritonitis gemeld in de sevelameergroep dan in de controlegroep. Daarom moeten patiënten die PD ondergaan, zorgvuldig worden gecontroleerd om er zeker van te zijn dat de passende aseptische techniek op betrouwbare wijze wordt gebruikt en dat eventuele tekenen en symptomen van peritonitis onmiddellijk worden herkend en behandeld.

Problemen met slikken en verslikking

Bij het innemen van Sevelameercarbonaat Sandoz 800 mg tabletten worden soms slikproblemen gemeld. Veel van deze gemelde gevallen betreffen patiënten met comorbiditeiten, zoals slikstoornissen of oesofagiale anomalieën. Bij patiënten met comorbiditeit moet het juiste slikvermogen zorgvuldig worden gecontroleerd. Bij patiënten met een voorgeschiedenis van slikstoornissen dient het gebruik van sevelameercarbonaat-poeder voor orale suspensie te worden overwogen.

Hypothyreoïdie

Het wordt aanbevolen patiënten met hypothyreoïdie die gelijktijdig sevelameercarbonaat en levothyroxine krijgen, zorgvuldiger te controleren (zie rubriek 4.5).

Hyperparathyreoïdie

Sevelameercarbonaat Sandoz 800 mg is niet geïndiceerd voor de beheersing van hyperparathyreoïdie. Bij patiënten met secundaire hyperparathyreoïdie dient Sevelameercarbonaat Sandoz 800 mg gebruikt te worden in het kader van een meervoudige therapeutische aanpak, waartoe zou kunnen behoren calciumsuppletie, 1,25-dihydroxyvitamine D₃ of een analoog, om de spiegels van intact parathyroïdhormoon (iPTH) te verlagen.

Inflammatoire gastro-intestinale aandoeningen

Gevallen van ernstige inflammatoire aandoeningen van verschillende delen van het maagdarmkanaal (waaronder ernstige complicaties zoals hemorragie, perforatie, ulceratie, necrose, colitis en colon-/caecale massa) gerelateerd aan de aanwezigheid van sevelameer-kristallen zijn gemeld (zie rubriek 4.8). Inflammatoire aandoeningen kunnen overgaan wanneer de behandeling met sevelamer wordt stopgezet. Behandeling met sevelameercarbonaat moet opnieuw worden geëvalueerd bij patiënten die ernstige gastro-intestinale ziekteverschijnselen ontwikkelen.

Lactose-intolerantie

Sevelameercarbonaat Sandoz 800 mg tabletten bevatten lactose. Patiënten met de zeldzame erfelijke aandoeningen galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Dialyse

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd bij patiënten bij wie dialyse plaatsvindt.

Ciprofloxacin

In interactieonderzoeken bij gezonde vrijwilligers verlaagde sevelameerhydrochloride, dat hetzelfde werkzame deel van het molecuul bevat als Sevelameercarbonaat Sandoz 800 mg, de biologische beschikbaarheid van ciprofloxacin met ongeveer 50% wanneer het werd toegediend met sevelameerhydrochloride in een onderzoek met enkelvoudige doses. Daarom kan Sevelameercarbonaat Sandoz 800 mg niet in combinatie met ciprofloxacin worden gebruikt.

Ciclosporine, mycofenolaatmofetil en tacrolimus bij transplantatiepatiënten

Verlaagde ciclosporine-, mycofenolaat mofetil- en tacrolimusspiegels zijn gerapporteerd bij transplantatiepatiënten bij toediening in combinatie met sevelameerhydrochloride zonder dat dit enige klinische gevolgen had (d.w.z. afstoting van het transplantaat). De kans op een interactie kan niet worden uitgesloten en een strenge controle van de concentraties ciclosporine, mycofenolaat mofetil en tacrolimus in het bloed dient tijdens het gebruik van deze combinatie en na afloop ervan overwogen te worden.

Levothyroxine

In zeer zeldzame gevallen is hypothyroïdie gemeld bij patiënten die sevelamerhydrochloride, dat dezelfde actieve groep als sevelameercarbonaat bevat, samen met levothyroxine toegediend kregen. Daarom wordt aanbevolen bij patiënten die sevelameercarbonaat en levothyroxine krijgen het gehalte thyroïdstimulerend hormoon (TSH-gehalte) nauwgezet te controleren.

Antiaritmica en anti-epileptica

Patiënten die anti-aritmica gebruiken ter behandeling van aritmieën en anti-epileptica voor de behandeling van epileptische aandoeningen, werden van deelname aan klinische onderzoeken uitgesloten. Daarom kan een mogelijke vermindering van de absorptie niet worden uitgesloten. Het anti-aritmische geneesmiddel moet ten minste één uur voor of drie uur na Sevelameercarbonaat Sandoz 800 mg worden ingenomen en bloedonderzoek kan worden overwogen.

Digoxine, warfarine, enalapril of metoprolol

In interactieonderzoeken bij gezonde vrijwilligers had sevelamerhydrochloride, dat hetzelfde werkzame deel van het molecuul bevat als Sevelameercarbonaat Sandoz 800 mg, geen effect op de biologische beschikbaarheid van digoxine, warfarine, enalapril of metoprolol.

Protonpompremmers

Tijdens postmarketingervaring zijn zeer zeldzame gevallen van verhoogd fosfaatgehalte gemeld bij patiënten die protonpompremmers gelijktijdig toegediend kregen met sevelameercarbonaat. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van een PPI aan patiënten die gelijktijdig met Sevelameercarbonaat Sandoz 800 mg worden behandeld. Het fosfaatserumgehalte moet worden gecontroleerd en de dosering van Sevelameercarbonaat Sandoz 800 mg moet dienovereenkomstig worden aangepast.

Biologische beschikbaarheid

Sevelameercarbonaat Sandoz 800 mg wordt niet geabsorbeerd en kan invloed hebben op de biologische beschikbaarheid van andere geneesmiddelen. Bij toediening van een geneesmiddel waarbij een vermindering van de biologische beschikbaarheid een klinisch significant effect zou kunnen hebben op de veiligheid of de werkzaamheid, moet het geneesmiddel minimaal één uur voor of drie uur na Sevelameercarbonaat Sandoz 800 mg worden toegediend of de arts moet overwegen de bloedspiegels te bewaken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van sevelameer bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is enige reproductietoxiciteit gebleken als sevelameer in hoge doses aan ratten werd toegediend (zie rubriek 5.3). Het is ook aangetoond dat sevelameer de absorptie van enkele vitamines kan verlagen, waaronder foliumzuur (zie rubrieken 4.4 en 5.3). Het mogelijke risico voor de mens is niet bekend.

Sevelameercarbonaat Sandoz 800 mg dient slechts aan zwangere vrouwen te worden toegediend als er een duidelijke noodzaak voor bestaat en na zorgvuldige afweging van de voor- en nadelen voor zowel de moeder als de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of sevelameer/metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. De niet-absorbeerbare aard van sevelameer impliceert dat excretie van sevelameer in de moedermelk onwaarschijnlijk is. Bij de beslissing over het voortzetten/staken van borstvoeding of het voortzetten/staken van de behandeling met Sevelameercarbonaat Sandoz 800 mg dient rekening te worden gehouden met de voordelen van borstvoeding voor het kind en de voordelen van Sevelameercarbonaat Sandoz 800 mg voor de vrouw.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van sevelameer op de vruchtbaarheid bij mensen. Uit dieronderzoek is gebleken dat sevelameer de vruchtbaarheid bij mannelijke en vrouwelijke ratten niet verstoort bij een blootstelling die vergelijkbaar was met een dosis bij de mens die het dubbele is van de maximale klinische studiedosis van 13 g/dag, gebaseerd op een vergelijking van het relatieve lichaamsoppervlak.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Sevelameercarbonaat heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst voorkomende ($\geq 5\%$ van de patiënten) bijwerkingen behoorden allemaal tot de systeem/orgaanklasse van de maagdarmsstelselaandoeningen. De meeste van deze bijwerkingen waren licht tot matig in intensiteit.

Tabel van bijwerkingen

De veiligheid van sevelameer (als zowel het carbonaat- als het hydrochloridezout) is onderzocht in een aantal klinische studies met in totaal 969 hemodialysepatiënten met een behandelingsduur van 4 tot 50 weken (724 patiënten werden behandeld met sevelameerhydrochloride en 245 met sevelameercarbonaat), 97 peritoneaal dialysepatiënten met een behandelingsduur van 12 weken (allen werden behandeld met sevelameerhydrochloride) en 128 patiënten met chronisch nierfalen die niet gedialyseerd werden met een behandelingsduur van 8 tot 12 weken (79 patiënten werden behandeld met sevelameerhydrochloride en 49 met sevelameercarbonaat).

Bijwerkingen die optraden in klinische onderzoeken of die tijdens postmarketingervaring spontaan gemeld werden, staan in onderstaande tabel vermeld in volgorde van frequentie. De frequentie bij het melden van bijwerkingen is geclassificeerd als zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel van bijwerkingen

MedDRA systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Zeer zelden	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen			Overgevoeligheid*	

Maagdarmstelselaandoeningen	Misselijkheid, braken, pijn in de bovenbuik, constipatie	Diarree, dyspepsie, flatulentie, buikpijn		Darmobstructie, ileus/subileus, darmperforatie gastro-intestinale hemorragie* ¹ , darmulceratie* ¹ , gastro-intestinale necrose* ¹ , colitis* ¹ , darmmassa* ¹
Huid- en onderhuidaandoeningen				Jeuk, uitslag
Onderzoeken				Kristalafzetting darm* ¹

*Postmarketing ervaring

¹Zie de waarschuwing over inflammatoire gastro-intestinale aandoeningen in rubriek 4.4

Pediatrische patiënten

Over het algemeen is het veiligheidsprofiel voor kinderen en jongeren (6 tot 18 jaar) vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel voor volwassenen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Sevelameerhydrochloride, dat hetzelfde werkzame deel van het molecuul bevat als Sevelameercarbonaat Sandoz 800 mg, is gedurende acht dagen aan normale gezonde vrijwilligers gegeven in doses van maximaal 14 gram per dag, zonder dat er bijwerkingen optraden. Bij patiënten met chronisch nierfalen bedroeg de maximale gemiddelde dagelijkse dosis die bestudeerd is 14,4 gram sevelameercarbonaat in een enkele dagelijkse dosis. De waargenomen symptomen in het geval van een overdosering zijn vergelijkbaar met de in rubriek 4.8 genoemde bijwerkingen, waaronder voornamelijk constipatie en andere bekende gastro-intestinale aandoeningen. Er dient een passende symptomatische behandeling te worden gegeven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Alle andere therapeutische producten, geneesmiddelen voor de behandeling van hyperkaliëmie en hyperfosfatemie. ATC-code: V03A E02.

Werkingsmechanisme

Sevelameercarbonaat Sandoz 800 mg bevat sevelameer, een niet-geabsorbeerd fosfaatbindend kruisverbonden polymeer, vrij van metaal en calcium. Sevelameer bevat meerdere amines die door één koolstofatoom worden gescheiden van het polymeerskelet. Deze amines worden gedeeltelijk geprotoneerd in de maag en binden negatief geladen ionen zoals fosfaat uit het voedsel in de darmen.

Farmacodynamische effecten

Door fosfaten in het maag-darmkanaal te binden en de absorptie te verlagen, verlaagt sevelameer het serumfosfaatgehalte. Regelmatige controle van het serumfosfaatgehalte is altijd nodig tijdens toediening van fosfaatbinders.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Twee gerandomiseerde, cross-over, klinische onderzoeken hebben aangetoond dat zowel de tablet- als poederformulering van sevelamer-carbonaat, driemaal daags toegediend, therapeutisch equivalent is aan sevelamer-hydrochloride en bijgevolg doeltreffend is om de serumfosfaatpiegel te beheersen bij patiënten met een chronische nieraandoening die hemodialyse ondergaan.

De eerste studie toonde aan dat sevelamer-carbonaat-tabletten, driemaal daags toegediend, equivalent zijn aan sevelamer-hydrochloride-tabletten, driemaal daags toegediend, bij 79 hemodialysepatiënten die gedurende twee gerandomiseerde behandelperiodes van 8 weken werden behandeld (gemiddelde serumfosfaat-gewogen gemiddelden bedroegen $1,5 \pm 0,3$ mmol/l voor zowel sevelameer-carbonaat als sevelameer-hydrochloride). De tweede studie toonde aan dat sevelameer-carbonaat-poeder, driemaal daags toegediend, equivalent is aan sevelamer-hydrochloride-tabletten, driemaal daags toegediend, bij 31 hemodialysepatiënten met hyperfosfatemie (gedefinieerd als een serumfosfaatgehalte van $\geq 1,78$ mmol/l) die gedurende twee gerandomiseerde behandelperiodes van 4 weken werden behandeld (gemiddelde serumfosfaat-gewogen gemiddelden bedroegen $1,6 \pm 0,5$ mmol/l voor sevelameer-carbonaat-poeder en $1,7 \pm 0,4$ mmol/l voor sevelamer-hydrochloride-tabletten).

Bij de klinische onderzoeken met hemodialysepatiënten had het gebruik van alleen sevelamer geen consistent en klinisch significant effect op iPTH in het serum. Bij een 12 weken durende studie met peritoneale dialysepatiënten werden echter vergelijkbare dalingen voor iPTH waargenomen ten opzichte van patiënten die calciumacetaat kregen. Bij patiënten met secundaire hyperparathyroïdie dient sevelameercarbonaat te worden gebruikt in het kader van een meervoudige therapeutische aanpak, waartoe zou kunnen behoren calcium in de vorm van supplementen, 1,25-dihydroxy-vitamine D3 of een analoog ervan, om de iPTH-spiegels te verlagen.

In vitro en *in vivo* is bij dierproeven aangetoond dat sevelamer galzuren bindt. Het binden van galzuur door ionenwisselaars is een bekende methode om het bloedcholesterolgehalte

te verlagen. Bij klinische onderzoeken met sevelamer nam de gemiddelde totale en LDL-cholesterolspiegel af met 15-39%. De daling in cholesterol wordt na 2 weken waargenomen en duurt voort bij behandeling op de lange termijn. De spiegels van triglyceriden, HDL-cholesterol en albumine bleven ongewijzigd na een behandeling met sevelamer.

Aangezien sevelamer galzuren bindt, kan het een invloed hebben op de absorptie van in vet oplosbare vitaminen zoals vitamine A, D, E en K.

Sevelamer bevat geen calcium en vermindert de incidentie van hypercalciëmie episodes in vergelijking met patiënten die alleen fosfaatbinders op calciumbasis gebruiken. Tijdens het gehele onderzoek en bij follow-up gedurende één jaar bleken de effecten van sevelamer op fosfaat en calcium aan te houden. Deze informatie is afkomstig van studies waarbij sevelamer-hydrochloride werd gebruikt.

Pediatrie patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van sevelamer-carbonaat in het geval van hyperfosfatemie bij pediatrie patiënten met chronische nieraandoening (chronic kidney disease, CKD) werden vastgesteld tijdens een onderzoek in meerdere centra met een 2 weken durende, gerandomiseerde, placebogecontroleerde vastedosisperiode (fixed dose period, FDP), gevolgd door een 6 maanden durende, openlabel, dosistitratieperiode (DTP) in één onderzoeksgroep. In totaal werden 101 patiënten (6 tot 18 jaar met een lichaamsoppervlak van 0,8 m² tot 2,4 m²) in het onderzoek gerandomiseerd. In de 2 weken durende FDP ontvingen 49 patiënten sevelameercarbonaat en 51 ontvingen een placebo. Vervolgens ontvingen alle patiënten sevelameercarbonaat gedurende de 26 weken durende DTP. Het onderzoek bereikte het primaire eindpunt, te weten een door middel van sevelameercarbonaat verlaagd serumfosfaatgehalte met een gemiddeld kleinstekwadratverschil van -0,90 mg/dl in vergelijking met placebo, en secundaire werkzaamheidseindpunten. Bij pediatrie patiënten met hyperfosfatemie secundair aan de CKD zorgde sevelameercarbonaat voor een belangrijk daling van serumfosfaatgehalten in vergelijking met placebo tijdens de 2 weken durende FDP. Bij pediatrie patiënten die sevelameercarbonaat ontvingen tijdens de 6 maanden durende open-label DTP bleef de reactie op de behandeling behouden. Aan het einde van de behandeling bereikte 27% van de pediatrie patiënten het serumfosfaatgehalte passend bij hun leeftijd. Deze cijfers waren respectievelijk 23% en 15% in de subgroepen van patiënten met hemodialyse en peritoneale dialyse. De reactie op de behandeling tijdens de 2 weken durende FDP werd niet beïnvloed door het lichaamsoppervlak; bij pediatrie patiënten met in aanmerking komende fosfaatgehalten < 7,0 mg/dl werd daarentegen geen reactie op de behandeling waargenomen. De meeste bijwerkingen die werden gemeld als samenhangend, of mogelijk samenhangend, met sevelameercarbonaat waren gastro-intestinaal van aard. Tijdens het onderzoek werden geen nieuwe risico's of veiligheidssignalen vastgesteld voor het gebruik van sevelameercarbonaat.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Er zijn geen farmacokinetische studies uitgevoerd met sevelameercarbonaat. Volgens een onderzoek naar de absorptie bij gezonde vrijwilligers wordt sevelameerhydrochloride, dat

hetzelfde werkzame deel van het molecuul bevat als sevelameercarbonaat, niet uit het maagdarmkanaal opgenomen.

In een klinische studie van een jaar werd geen bewijs van accumulatie van sevelamer gezien. De potentiële absorptie en accumulatie van sevelamer tijdens langdurige chronische behandeling (> 1 jaar) kan echter niet volledig worden uitgesloten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens over sevelameer duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering of genotoxiciteit.

Onderzoeken naar de carcinogeniteit van oraal sevelameerhydrochloride werden uitgevoerd bij muizen (doses tot 9 g/kg/dag) en ratten (0,3, 1 of 3 g/kg/dag). In de groep met hoge doses (humane equivalente dosis tweemaal de maximale dosis in klinisch onderzoek van 14,4 g) werd bij mannelijke ratten een toename in de incidentie van transitionele celpapillomen in de urineblaas gevonden. Er werd geen toename in de incidentie van tumoren bij muizen waargenomen (humane equivalente dosis 3 keer de maximale dosis in klinisch onderzoek).

In een *in vitro* cytogenetische test met zoogdiercellen met metabole activering veroorzaakte sevelameerhydrochloride een statistisch significante toename van het aantal structurele chromosoomaberraties. Sevelameerhydrochloride was niet mutageen in de Ames bacteriële mutatie-test.

Bij ratten en honden verlaagde sevelameer de absorptie van de in vet oplosbare vitamines D, E en K (coagulatiefactoren), en foliumzuur.

Er werd op verschillende plaatsen gebrekkige skelet-ossificatie waargenomen in de foetussen van vrouwelijke ratten die sevelameer in middelhoge en hoge doses toegediend hadden gekregen (humane equivalente dosis minder dan de maximale dosis in klinisch onderzoek van 14,4 g). De effecten zijn mogelijk secundair aan de depletie van vitamine D.

Bij drachtige konijnen die tijdens de organogenese orale doses sevelameerhydrochloride kregen via gavage, trad een toename van vroege resorptie op in de hooggedoseerde groep (humane equivalente dosis tweemaal de maximale dosis in klinisch onderzoek).

Sevelameerhydrochloride had geen invloed op de vruchtbaarheid van mannelijke of vrouwelijke ratten in een onderzoek naar toediening in het voer waarbij de vrouwelijke ratten 14 dagen voor de paring en gedurende de dracht werden behandeld en de mannelijke ratten 28 dagen voor de paring. De hoogste dosis in dit onderzoek bedroeg 4,5 g/kg/dag (humane equivalente dosis tweemaal de maximale dosis van 13 g/dag in klinisch onderzoek, gebaseerd op een vergelijking van het relatieve lichaamsoppervlak).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern:

Lactosemonohydraat
Colloïdaal siliciumdioxide anhydraat
Zinkstearaat

Filmomhulling

Hypromellose (E464)
Diacetylmonoglyceriden

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

HDPE flessen met polypropyleen dop met 180, 200 of 210 tabletten per fles (met of zonder een buitenverpakking).
Een verpakking met twee flessen met 180, 200 of 210 tabletten per fles (twee flessen in een kartonnen doos).
Een verpakking met drie flessen met 180, 200 of 210 tabletten per fles (drie flessen in een kartonnen doos).

De HDPE-flessen bevatten een droogmiddel.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
1327 AH Almere
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 116188

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 januari 2015

Datum van laatste verlenging: 12 maart 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2, 4.2, 4.4, 4.5, 4.9 t/m 5.2: 3 februari 2021