

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sevelameercarbonaat Sandoz 2,4 g, poeder voor orale suspensie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk sachet bevat 2,4 g sevelameercarbonaat.

Hulpstof met bekend effect

Elk sachet bevat 17 microgram benzylalcohol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor orale suspensie.
Gebroken wit tot geel poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

Sevelameercarbonaat Sandoz is ook geïndiceerd voor de beheersing van hyperfosfatemie bij patiënten met een chronische nieraandoening die geen dialyse ondergaan en met een serumfosforgehalte van $\geq 1,78$ mmol/l.

Sevelameercarbonaat Sandoz is geïndiceerd voor de controle van hyperfosfatemie bij pediatrische patiënten (>6 jaar en met een lichaamsoppervlak van $>0,75$ m²) met chronische nieraandoening.

Sevelameercarbonaat Sandoz dient te worden gebruikt in het kader van een meervoudige therapeutische aanpak, waartoe zouden kunnen behoren een calciumsupplement, 1,25-dihydroxyvitamine D₃ of een van de analogen ervan, om de ontwikkeling van renale botziekten te beheersen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Aanvangsdosis

Volwassenen

De aanbevolen aanvangsdosis van sevelameercarbonaat voor volwassenen is 2,4 g of 4,8 g per dag op basis van de klinische behoeften en de serumfosforspiegel. Sevelameercarbonaat Sandoz poeder voor orale suspensie moet driemaal daags bij de maaltijd worden ingenomen.

Serumfosforgehalte bij patiënten	Totale dagelijkse dosis sevelameercarbonaat die verspreid over 3 maaltijden per dag moet worden ingenomen
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 daaropvolgende titratie, zie rubriek "Titratie en onderhoud"

Kinderen/jongeren (> 6 jaar en met een lichaamsoppervlak van >0,75 m²)

De aanbevolen startdosis sevelameercarbonaat is voor kinderen tussen de 2,4 g en 4,8 g per dag gebaseerd op de lichaamsoppervlakcategorie van de patiënt. Sevelameercarbonaat Sandoz dient driemaal per dag ingenomen te worden bij een maaltijd of met een snack.

Lichaamsoppervlak (m ²)	De totale dagelijks in te nemen dosis sevelameercarbonaat wordt per dag verdeeld over 3 maaltijden/snacks.
>0,75 tot < 1,2	2,4 g**
≥ 1,2	4,8 g**

**Plus daaropvolgende titratie volgens de aanwijzingen

Voor patiënten die eerder fosfaatbinders kregen (sevelameerhydrochloride of op calciumbasis), dient Sevelameercarbonaat Sandoz te worden gegeven op basis van gewicht in gram en dient de serumfosforspiegel te worden gecontroleerd om optimale dagelijkse doses te garanderen.

Titratie en onderhoud

De serumfosforspiegel moet worden gecontroleerd en de dosis sevelameercarbonaat moet elke 2-4 weken in stappen van 0,8 g drie maal per dag (2,4 g/dag) worden getitreerd tot een aanvaardbare serumfosforspiegelspiegel is bereikt, waarna dit regelmatig moet worden gecontroleerd.

In de klinische praktijk zal de behandeling continu zijn, op basis van de behoefte om de serumfosforspiegel onder controle te brengen, en de verwachting is dat de dagelijkse dosis gemiddeld ongeveer 6 g zal zijn.

**Kinderen en jongeren tot 18 jaar (> 6 jaar en met een lichaamsoppervlak van >0,75 m²)
 Bij pediatrische patiënten dient men de serumfosfaatgehalten te monitoren en de dosis sevelameercarbonaat incrementeel te titreren gebaseerd op het lichaamsoppervlak van de patiënt, driemaal per dag iedere 2- 4 weken tot een acceptabel serumfosfaatgehalte is bereikt, waarna men deze regelmatig blijft monitoren.

Pediatrische dosering gebaseerd op lichaamsoppervlak (m²)

Lichaamsoppervlak (m ²)	Startdosis	Titratie omhoog/omlaag
-------------------------------------	------------	------------------------

>0,75 tot < 1,2	0,8 g driemaal daags	Titreer omhoog/omlaag met 0,4 g driemaal daags
≥ 1,2	1,6 g driemaal daags	Titreer omhoog/omlaag met 0,8 g driemaal daags

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

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 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 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 moet de orale suspensie worden toegediend, aangezien tabletformuleringen niet geschikt zijn voor deze populatie.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Elk sachet met 2,4 g poeder moet vóór toediening in 60 ml water worden opgelost (zie rubriek 6.6). Na bereiding moet de suspensie binnen 30 minuten worden opgedronken.

Sevelameercarbonaat Sandoz dient met voedsel te worden ingenomen en niet op een lege maag.

Een sachet met 2,4 g Sevelameercarbonaat Sandozpoeder mag verdeeld worden om aan een correcte dosis te komen. Het Sevelameercarbonaat Sandoz poeder kan qua volume (ml) afgemeten worden met behulp van een maatschepje of maatlepel. Zie de bijsluiters voor meer instructies.

Sevelameercarbonaatdosis (g)	Volume (ml)
0,4 g (400 mg)	1,0 ml
0,8 g (800 mg)	2,0 ml
1,2 g (1200mg)	3,0 ml
1,6 g (1600 mg)	4,0 ml

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 veiligheid en werkzaamheid van Sevelameercarbonaat Sandoz zijn niet vastgesteld bij volwassen patiënten met een chronische nieraandoening die geen dialyse ondergaan met een serumfosforgehalte van <1,78 mmol/l. Daarom wordt Sevelameercarbonaat Sandoz momenteel niet aanbevolen voor gebruik bij deze patiënten.

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

- dysfagie
- slikklachten
- ernstige verstoring van de gastro-intestinale motiliteit, waaronder niet behandelde of ernstige gastroparese, retentie van de maaginhoud en abnormale of onregelmatige stoelgang
- actieve inflammatoire darmziekte
- grote gastro-intestinale operatie

De behandeling van deze patiënten met Sevelameercarbonaat Sandoz 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 moet opnieuw worden geëvalueerd bij patiënten die ernstige constipatie of andere ernstige gastro-intestinale symptomen ontwikkelen.

Darmobstructie en ileus/subileus

In zeer zeldzame gevallen zijn darmobstructie en ileus/subileus waargenomen bij patiënten tijdens een behandeling met sevelameerhydrochloride (capsules/tabletten), dat dezelfde actieve groep bevat als sevelameercarbonaat. Constipatie kan een voorafgaande klacht zijn. Patiënten bij wie constipatie optreedt, moeten zorgvuldig worden gecontroleerd terwijl ze met Sevelameercarbonaat Sandoz worden behandeld. De behandeling met Sevelameercarbonaat Sandoz moet opnieuw worden beoordeeld bij patiënten bij wie ernstige constipatie of andere ernstige gastro-intestinale symptomen ontstaan.

In vet oplosbare vitaminen en folaatdeficiëntie

Patiënten met een chronische nieraandoening kunnen lage gehalten van de in vet oplosbare vitaminen A, D, E en K ontwikkelen, afhankelijk van de inname in het voedsel en de ernst van hun ziekte. Het kan niet worden uitgesloten dat Sevelameercarbonaat Sandoz kan binden aan in vet oplosbare vitaminen die in opgenomen voedsel aanwezig zijn. Bij patiënten die geen vitaminesupplementen maar wel sevelameer innemen, moeten regelmatig de serumspiegels van vitamine A, D, E en K worden gecontroleerd. Het verdient aanbeveling zo nodig vitaminesupplementen te geven. Het verdient aanbeveling dat patiënten met een chronische nieraandoening die geen dialyse ondergaan een vitamine-D-supplement krijgen (ongeveer 400 IE natuurlijk vitamine D per dag), dat een onderdeel kan zijn van een multivitaminepreparaat dat aanvullend op de dosis Sevelameercarbonaat Sandoz moet

worden ingenomen. Bij patiënten die peritoneale dialyse ondergaan, wordt aanbevolen de spiegels van in vet oplosbare vitaminen en foliumzuur 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 uit te sluiten. Bij patiënten die geen aanvullend foliumzuur gebruiken maar wel sevelamer, dient het foliumzuurspiegel regelmatig te worden gecontroleerd.

Hypocalciëmie/hypercalciëmie

Patiënten met een chronische nieraandoening kunnen hypocalciëmie of hypercalciëmie ontwikkelen. Sevelameercarbonaat Sandoz bevat geen calcium. Daarom moeten serumcalciumspiegels regelmatig worden gecontroleerd en moet, indien nodig, elementair calcium als supplement worden gegeven.

Metabole acidose

Patiënten met een chronische nieraandoening hebben een predispositie voor het ontwikkelen van metabole acidose. Als onderdeel van de goede klinische praktijk wordt regelmatige controle van de serumbicarbonaatspiegels dan ook aanbevolen.

Peritonitis

Patiënten die dialyse krijgen, lopen bepaalde risico's op infectie behorend bij het type dialyse. Peritonitis is een bekende complicatie bij patiënten die peritoneale dialyse ondergaan en in een klinisch onderzoek met sevelameerhydrochloride zijn een groter aantal gevallen van peritonitis gemeld in de sevelameergroep dan in de controlegroep. Patiënten die peritoneale dialyse ondergaan, moeten nauwkeurig gecontroleerd worden om er zeker van te zijn dat correct gebruik van de juiste aseptische techniek wordt toegepast en dat eventuele tekenen en symptomen van peritonitis onmiddellijk worden herkend en behandeld.

Hypothyroïdie

Het wordt aanbevolen patiënten met hypothyroïdie die gelijktijdig sevelameercarbonaat en levothyroxine krijgen nauwgezet te controleren (zie rubriek 4.5).

Hyperparathyroïdie

Het gebruik van Sevelameercarbonaat Sandoz is niet geïndiceerd voor de beheersing van hyperparathyroïdie. Bij patiënten met secundaire hyperparathyroïdie dient Sevelameercarbonaat Sandoz te worden gebruikt in het kader van een meervoudige therapeutische aanpak, waartoe zouden kunnen behoren calcium in de vorm van supplementen, 1,25-dihydroxyvitamine D₃ of een analoog ervan, om de intact parathyroïdaal hormoon (iPTH)-spiegels te verlagen.

Inflammatoire gastro-intestinale aandoeningen

Gevalen 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 sevelamer-kristallen zijn gemeld (zie rubriek 4.8). Inflammatoire aandoeningen kunnen overgaan wanneer de behandeling met sevelamer wordt stopgezet. Behandeling met sevelamer-

carbonaat moet opnieuw worden geëvalueerd bij patiënten die ernstige gastro-intestinale ziekteverschijnselen ontwikkelen.

Sevelameercarbonaat Sandoz bevat natrium en benzylalcohol

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per sachet, dat wil zeggen dat het in wezen “natriumvrij” is.

Dit geneesmiddel bevat 17 microgram benzylalcohol in elk sachet. Benzylalcohol kan allergische reacties veroorzaken. Grote hoeveelheden moeten met voorzichtigheid en alleen indien nodig worden gebruikt, vooral bij personen met verminderde lever- of nierfunctie, evenals bij zwangere vrouwen en vrouwen die borstvoeding geven vanwege het risico op accumulatie en toxiciteit (metabole acidose).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Dialyse

Bij patiënten die dialyse ondergaan, is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Ciprofloxacin

In interactieonderzoeken bij gezonde vrijwilligers met sevelameerhydrochloride, dat dezelfde actieve groep bevat als Sevelameercarbonaat Sandoz, daalde de biologische beschikbaarheid van ciprofloxacin met ongeveer 50% wanneer het werd toegediend met sevelameerhydrochloride in een onderzoek met enkelvoudige doses. Daarom kan Sevelameercarbonaat Sandoz niet in combinatie met ciprofloxacin worden gebruikt.

Ciclosporine, mycofenolaatmofetil en tacrolimus bij transplantatiepatiënten

Verlaagde ciclosporine-, mycofenolaatmofetil- en tacrolimusspiegels zijn gerapporteerd bij transplantatiepatiënten bij toediening in combinatie met sevelameerhydrochloride zonder dat dit enige klinische gevolgen had (bijv. afstoting van het transplantaat). De kans op een interactie kan niet worden uitgesloten en een strenge controle van de concentraties van ciclosporine, mycofenolaatmofetil 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 sevelameerhydrochloride, dat dezelfde werkzame groep bevat als sevelameercarbonaat, samen met levothyroxine toegediend kregen. Daarom wordt aanbevolen bij patiënten die sevelameercarbonaat en levothyroxine krijgen, het gehalte thyroïdstimulerend hormoon (TSH) nauwgezet te controleren.

Anti-aritmica 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 klinisch onderzoek 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 worden ingenomen en bloedonderzoek kan worden overwogen.

Digoxine, warfarine, enalapril of metoprolol

In interactieonderzoeken bij gezonde vrijwilligers had sevelameerhydrochloride, dat dezelfde actieve groep bevat als sevelameercarbonaat, 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 worden behandeld. Het fosfaatserumgehalte moet worden gecontroleerd en de dosering van Sevelameercarbonaat Sandoz moet dienovereenkomstig worden aangepast.

Biologische beschikbaarheid

Sevelameercarbonaat Sandoz wordt niet geabsorbeerd en kan effect 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 vóór of drie uur na Sevelameercarbonaat Sandoz worden toegediend of de arts moet overwegen de bloedspiegels regelmatig te controleren.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn weinig tot geen gegevens over het gebruik van sevelameer bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is enige reproductietoxiciteit gebleken wanneer sevelameer in hoge doses aan ratten werd toegediend (zie rubriek 5.3). Ook is gebleken dat sevelameer de absorptie van diverse vitamines, waaronder foliumzuur, vermindert (zie rubriek 4.4 en 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Sevelameercarbonaat Sandoz dient alleen aan zwangere vrouwen te worden gegeven als er een duidelijke noodzaak is en na een zorgvuldige afweging van de risico's tegen de voordelen voor zowel moeder als foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of sevelameer/metabolieten bij de mens in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Sevelameer wordt niet geabsorbeerd en dat wijst erop dat het onwaarschijnlijk is dat sevelameer in de moedermelk wordt uitgescheiden. Een besluit om ofwel de borstvoeding voort te zetten/stop te zetten ofwel de behandeling met Sevelameercarbonaat Sandoz voort te zetten/stop te zetten moet genomen worden waarbij men rekening moet houden met het voordeel van de borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling met Sevelameercarbonaat Sandoz 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 of vrouwelijke ratten niet verminderde bij een blootstelling die bij de mens vergelijkbaar is met het dubbele van de maximale klinische studiedosis van 13 g/dag, op basis van een vergelijking van relatieve lichaamsoppervlakte.

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

Sevelameer 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 ofwel carbonaat- ofwel hydrochloridezout) is onderzocht in diverse klinische onderzoeken bij in totaal 969 hemodialysepatiënten die gedurende 4 tot 50 weken behandeld werden (724 patiënten behandeld met sevelameerhydrochloride en 245 met sevelameercarbonaat), 97 peritoneale dialysepatiënten die gedurende 12 weken behandeld werden (allen behandeld met sevelameerhydrochloride) en 128 patiënten met een chronische nieraandoening die geen dialyse ondergingen en gedurende 8 tot 12 weken behandeld werden (79 patiënten behandeld met sevelameerhydrochloride en 49 met sevelameercarbonaat).

Bijwerkingen die optraden in klinische onderzoeken of die tijdens postmarketingervaring spontaan gemeld werden, worden in onderstaande tabel vermeld in volgorde van frequentie. De frequentie van rapportage wordt ingedeeld in zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

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

* postmarketingervaring

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 dezelfde actieve groep bevat als sevelameercarbonaat, 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 een chronische nieraandoening bedroeg de maximale gemiddelde dagelijkse dosis die bestudeerd was 14,4 gram sevelameercarbonaat in één 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 bevat sevelameer, een niet-geabsorbeerd fosfaatbindend cross-linked polymeer, vrij van metaal en calcium. Sevelameer bevat meerdere amines die door één koolstofatoom worden gescheiden van het polymeerskelet die geprotoneerd worden in de maag. Deze geprotoneerde amines binden negatief geladen ionen zoals fosfaat uit voedingsstoffen in de darm.

Farmacodynamische effecten

Door fosfaat in het spijsverteringskanaal te binden en de absorptie te verminderen verlaagt sevelameer de serumfosforspiegel. Een regelmatige controle van serumfosforgehaltes is altijd noodzakelijk bij toediening van een fosfaatbinder.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Twee gerandomiseerde, cross-over klinische studies hebben aangetoond dat zowel de tablet- als de poederformulering van sevelameercarbonaat, driemaal daags toegediend,

therapeutisch equivalent is aan sevelameerhydrochloride en bijgevolg doeltreffend is om de serumfosforspiegel te beheersen bij patiënten met een chronische nieraandoening die hemodialyse ondergaan.

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

Bij de klinische onderzoeken met hemodialysepatiënten had het gebruik van alleen sevelameer geen consistent en klinisch significant effect op intact parathyreoïdaal hormoon (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 calciumacetataat kregen. Bij patiënten met secundaire hyperparathyroïdie dient Sevelameercarbonaat Sandoz te worden gebruikt in het kader van een meervoudige therapeutische aanpak, waartoe zouden kunnen behoren calcium in de vorm van supplementen, 1,25-dihydroxyvitamine D₃ of een analoog ervan, om de iPTH-spiegels te verlagen.

In vitro en *in vivo* is bij dierproeven aangetoond dat sevelameer galzuren bindt. Het binden van galzuur door ionenwisselaars is een bekende methode om het bloedcholesterolgehalte te verlagen. Bij klinische onderzoeken met sevelameer nam de gemiddelde totale en LDL-cholesterolspiegel af met 15-39%. De daling van 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 sevelameer.

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

Sevelameer bevat geen calcium en vermindert de incidentie van hypercalciëmische 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 sevelameer op fosfor en calcium aan te houden. Deze informatie is afkomstig van studies waarbij sevelameerhydrochloride werd gebruikt.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van sevelameercarbonaat in het geval van hyperfosfatemie bij pediatrische 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 kleinstekwadraatverschil 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. Sevelameerhydrochloride, dat dezelfde actieve groep bevat als sevelameercarbonaat, wordt niet uit het maag-darmkanaal opgenomen, wat bevestigd wordt door een studie naar de absorptie bij gezonde vrijwilligers. 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 met sevelamer 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.

Carcinogeniteitsstudies met oraal sevelameerhydrochloride zijn bij muizen uitgevoerd (doses van maximaal 9 g/kg/dag) en ratten (0,3, 1 of 3 g/kg/dag). Er was een verhoogde incidentie van overgangscelpapilloma van de urineblaas bij mannelijke ratten in de groep met de hoge dosis (voor de mens is de vergelijkbare dosis het dubbele van de maximale klinische studiedosis van 14,4 g). Er werd geen verhoogde incidentie van tumoren waargenomen bij muizen (voor de mens is de vergelijkbare dosis het drievoudige van de maximale klinische studiedosis).

Bij een *in vitro* cytogenetische test met metabole activatie bij zoogdieren veroorzaakte sevelameerhydrochloride een statistisch significante stijging van het aantal structurele

chromosoomafwijkingen. Sevelameerhydrochloride was niet mutageen in de bacteriële Ames-mutatietest.

Bij ratten en honden verminderde sevelameer de absorptie van de in vet oplosbare vitaminen D, E en K (stollingsfactoren) en foliumzuur.

Er werd een gebrekkige skelet-ossificatie waargenomen op verschillende plaatsen in de foetussen van vrouwelijke ratten die middelmatige en hoge doses sevelameer kregen (voor de mens is de vergelijkbare dosis minder dan de maximale klinische studiedosis van 14,4 g). De effecten zijn mogelijk secundair aan de depletie van vitamine D.

Bij drachtige konijnen die orale doses sevelameerhydrochloride kregen met kunstmatige voeding via een maagsonde tijdens organogenese, trad een stijging op van vroege resorpties bij de groep met de hoge dosis (voor de mens is de vergelijkbare dosis het dubbele van de maximale klinische studiedosis).

Sevelameerhydrochloride had geen invloed op de vruchtbaarheid van mannelijke en vrouwelijke ratten bij een studie met toediening in het voer, waarbij de vrouwelijke ratten behandeld werden van 14 dagen voor het paren tot aan het einde van de dracht en de mannelijke ratten behandeld werden gedurende 28 dagen voor het paren. De hoogste dosis in deze studie bedroeg 4,5 g/kg/dag (voor de mens is de vergelijkbare dosis het dubbele van de maximale klinische studiedosis van 13 g/dag, op basis van een vergelijking van relatieve lichaamsoppervlakte).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose
Carmellose-natrium
Sucralose
Citroensmaakstof
Sinaasappelsmaakstof (bevat benzylalcohol, natrium)
Geel ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Na reconstitutie moet de gereconstitueerde suspensie binnen 30 minuten worden toegediend.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Sachet van polyethyleentereftalaat, lage dichtheid polyethyleen en aluminiumfolielaminaat verpakt in een kartonnen doos..

Verpakkingsgrootten:
60, 90 sachets

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Per sachet moet het poeder vóór toediening in 60 ml water worden opgelost. De suspensie is gebroken wit tot geel en heeft een citrussmaak.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

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 117860

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 november 2016
Datum van laatste verlenging: 15 september 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.3: 18 september 2024