


| | | |
|--|------------|---|
| Sevelameercarbonaat Aurobindo 2,4 g, poeder voor orale suspensie | RVG 119580 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | | Rev.nr. 2403 Pag. 1 van 14 |

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Sevelameercarbonaat Aurobindo 2,4 g, poeder voor orale suspensie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk zakje bevat 2,4 g sevelameercarbonaat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor orale suspensie.

Lichtgeel poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

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

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

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


Sevelameercarbonaat Aurobindo dient te worden gebruikt in het kader van een meervoudige therapeutische aanpak, waartoe zou 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

| | | |
|--|------------|---|
| Sevelameercarbonaat Aurobindo 2,4 g, poeder voor orale suspensie | RVG 119580 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | | Rev.nr. 2403 Pag. 2 van 14 |

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 serumfosfaatspiegel. Sevelameercarbonaat Aurobindo 2,4 g, poeder voor orale suspensie moet driemaal daags bij de maaltijd worden ingenomen.

| Serumfosfaatgehalte 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 Aurobindo 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, zie rubriek "Titratie en onderhoud"

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

Titratie en onderhoud


**Volwassenen*

Bij volwassen patiënten moet de serumfosfaatspiegel worden gecontroleerd en de dosis sevelameercarbonaat moet 3 maal per dag met stappen van 0,8 g per keer (2,4 g/dag) elke 2-4 weken worden getitreerd tot een aanvaardbare serumfosfaatspiegel wordt bereikt, waarna dit regelmatig moet worden gecontroleerd.

In de klinische praktijk zal de behandeling een continue behandeling zijn, op basis van de behoefte om de serumfosfaatspiegel onder controle te brengen, en de verwachting is dat de dagelijkse dosis voor volwassenen gemiddeld ongeveer 6 g per dag zal zijn.

***Kinderen en jongeren tot 18 jaar (> 6 jaar en met een lichaamsoppervlak van > 0,75 m²)*

Bij pediatrie 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.

| | | |
|--|------------|---|
| Sevelameercarbonaat Aurobindo 2,4 g, poeder voor orale suspensie | RVG 119580 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | | Rev.nr. 2403 Pag. 3 van 14 |

Pediatische dosis 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 gebruiken, dienen zich aan hun voorgeschreven dieet te houden.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig bij de oudere patiëntengroep.

Leverfunctiestoornissen

Er zijn geen studies uitgevoerd bij patiënten met leverfunctiestoornissen.

Pediatische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Sevelameercarbonaat Aurobindo 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.

Bij pediatische patiënten met een lichaamsoppervlak van < 1,2 m² moet de suspensie voor oraal gebruik worden toegediend, aangezien tabletformuleringen niet in deze populatie getest zijn en daarom niet geschikt zijn voor deze populatie.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

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


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

Als alternatief voor water kan het poeder vooraf gemengd worden met een kleine hoeveelheid voedsel of drank (bijv. 100 gram/120 ml) en binnen 30 minuten worden geconsumeerd.

Sevelameercarbonaat Aurobindo-poeder mag niet worden verwarmd (bijvoorbeeld in de magnetron) en mag niet worden toegevoegd aan warm voedsel of hete vloeistoffen.

4.3 Contra-indicaties

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

| | | |
|--|------------|---|
| Sevelameercarbonaat Aurobindo 2,4 g, poeder voor orale suspensie | RVG 119580 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | | Rev.nr. 2403 Pag. 4 van 14 |

- Darmobstructie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

De veiligheid en werkzaamheid van Sevelameercarbonaat Aurobindo zijn niet vastgelegd 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 Aurobindo 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 Aurobindo 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 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 Aurobindo worden behandeld. De behandeling moet opnieuw worden beoordeeld bij patiënten bij wie ernstige constipatie of andere ernstige gastro-intestinale symptomen ontstaan.

In vet oplosbare vitaminen en folaatdeficiëntie

Bij patiënten met een chronische nieraandoening kunnen lage gehalten van in vet oplosbaar vitamine A, D, E en K ontwikkelen, afhankelijk van de inname van voedsel en de ernst van hun ziekte. Het kan niet worden uitgesloten dat sevelameercarbonaat kan binden aan in vet oplosbare vitaminen die in opgenomen voedsel aanwezig zijn. Bij patiënten die geen vitaminesupplementen maar wel sevelameer innemen, moet regelmatig de serumspiegel van vitamine A, D, E en K worden gecontroleerd. Het verdient aanbeveling de vitaminesupplementen zo nodig te geven. Het verdient aanbeveling dat patiënten met een chronische nieraandoening die geen dialyse ondergaan vitamine-D-supplementen krijgen (ongeveer 400 IE natuurlijk vitamine D per dag) die deel kan uitmaken van een multivitaminereparaat dat aanvullend op de dosis ervan in sevelameercarbonaat moet worden ingenomen. Het verdient aanbeveling bij patiënten die peritoneale dialyse ondergaan de spiegel voor in vet oplosbare vitaminen en foliumzuur extra te

| | | |
|---|-------------------|---|
| Sevelameercarbonaat Aurobindo 2,4 g, poeder voor orale suspensie | RVG 119580 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | | Rev.nr. 2403 Pag. 5 van 14 |

controleren, omdat de spiegels voor vitamine A, D, E en K in een klinisch onderzoek bij deze patiënten niet gemeten zijn.

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

Hypocalciëmie/hypercalciëmie

Patiënten met een chronische nieraandoening kunnen hypocalciëmie of hypercalciëmie ontwikkelen. Sevelameercarbonaat 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 de neiging om metabole acidose te ontwikkelen. Als onderdeel van de goede klinische praktijk wordt een 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 een geschikte aseptische techniek wordt gebruikt 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 Aurobindo is niet geïndiceerd voor de beheersing van hyperparathyroïdie. Bij patiënten met secundaire hyperparathyroïdie dient Sevelameercarbonaat Aurobindo 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 intact parathyreoïdaal hormoon (iPTH)-spiegels te verlagen.

Inflammatoire gastro-intestinale aandoeningen

Gevallen van ernstige inflammatoire aandoeningen van verschillende delen van het maag-darmkanaal (waaronder ernstige complicaties, zoals hemorragie, perforatie, ulceratie, necrose, colitis en colon-/cecale massa) gerelateerd aan de aanwezigheid van sevelameer-kristallen zijn gemeld (zie rubriek 4.8). Inflammatoire aandoeningen kunnen overgaan wanneer de behandeling

| | | |
|--|------------|---|
| Sevelameercarbonaat Aurobindo 2,4 g, poeder voor orale suspensie | RVG 119580 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | | Rev.nr. 2403 Pag. 6 van 14 |

met sevelameer wordt stopgezet. Behandeling met sevelameer moet opnieuw worden geëvalueerd bij patiënten die ernstige gastro-intestinale ziekteverschijnselen ontwikkelen.

Sevelameercarbonaat Aurobindo bevat natrium

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Dialyse

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

Ciprofloxacin

In interactieonderzoeken met sevelameerhydrochloride, dat dezelfde actieve groep als Sevelameercarbonaat Aurobindo bevat, bij gezonde vrijwilligers daalde de biologische beschikbaarheid van ciprofloxacin met ongeveer 50% wanneer het werd toegediend met sevelameerhydrochloride in een onderzoek met enkelvoudige dosis. Als gevolg daarvan kan Sevelameercarbonaat Aurobindo 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 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.

Antiarritmica en anti-epileptica

Patiënten die antiarritmica 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 Aurobindo worden ingenomen en bloedonderzoek kan worden overwogen.

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 Aurobindo 2,4 g, poeder voor orale suspensie | RVG 119580 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | | Rev.nr. 2403 Pag. 7 van 14 |

sevelameercarbonaat worden behandeld. Het fosfaatserumgehalte moet worden gecontroleerd en de dosering van sevelameercarbonaat moet dienovereenkomstig worden aangepast.

Biologische beschikbaarheid

Sevelameercarbonaat Aurobindo 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 vóór of drie uur na sevelameercarbonaat worden toegediend of de arts moet overwegen de bloedspiegels te bewaken.

Digoxine, warfarine, enalapril of metoprolol

In interactieonderzoeken bij gezonde vrijwilligers had sevelameerhydrochloride, dat dezelfde actieve groep als sevelameercarbonaat bevat, geen effect op de biologische beschikbaarheid van digoxine, warfarine, enalapril of metoprolol.

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 wanneer sevelameer in hoge doses bij ratten werd toegediend (zie rubriek 5.3). Ook is gebleken dat sevelameer de absorptie van diverse vitaminen, waaronder foliumzuur, vermindert (zie rubriek 4.4 en 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Sevelameercarbonaat Aurobindo 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 of om de behandeling met Sevelameercarbonaat Aurobindo 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 Aurobindo 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 verstoort 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

| | | |
|--|------------|---|
| Sevelameercarbonaat Aurobindo 2,4 g, poeder voor orale suspensie | RVG 119580 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | | Rev.nr. 2403 Pag. 8 van 14 |

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- of hydrochloridezouten) 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, staan in onderstaande tabel vermeld in volgorde van frequentie. De frequentie voor 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 ¹ , gastro-intestinale hemorragie ^{*1} , darmulceratie ^{*1} , gastro-intestinale necrose ^{*1} , colitis ^{*1} , darmmassa ^{*1} |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | | | | Jeuk, uitslag |
| Onderzoeken | | | | Kristalafzetting darm ^{*1} |

* *postmarketingervaring*

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

| | | |
|--|------------|---|
| Sevelameercarbonaat Aurobindo 2,4 g, poeder voor orale suspensie | RVG 119580 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | | Rev.nr. 2403 Pag. 9 van 14 |

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 Aurobindo bevat sevelameer, een niet-geabsorbeerd fosfaatbindend crosslinked 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 een afnemende absorptie verlaagt sevelameer de serumfosfaatspiegel. Een regelmatige controle van serumfosfaatgehalten is altijd noodzakelijk bij toediening van een fosfaatbinder.

| | | |
|--|------------|---|
| Sevelameercarbonaat Aurobindo 2,4 g, poeder voor orale suspensie | RVG 119580 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | | Rev.nr. 2403 Pag. 10 van 14 |

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Twee gerandomiseerde, cross-over, klinische onderzoeken hebben aangetoond dat zowel de tablet- als poederformulering van sevelameercarbonaat, therapeutisch equivalent is aan sevelameerhydrochloride en bijgevolg doeltreffend is om de serumfosfaatpiegel 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 serumfosfaat-tijd-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 serumfosfaatgehalte van $\geq 1,78$ mmol/l) die gedurende twee gerandomiseerde behandelperiodes van 4 weken werden behandeld (gemiddelde serumfosfaat-tijd-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 iPTH. Bij de 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 Aurobindo 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 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 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 sevelameer.

Aangezien sevelameer galzuren bindt, kan het een invloed 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 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 sevelameer op fosfaat en calcium aan te houden. Deze informatie is afkomstig van studies waarbij sevelameerhydrochloride werd gebruikt.

Pediatrische patiënten

| | | |
|--|------------|---|
| Sevelameercarbonaat Aurobindo 2,4 g, poeder voor orale suspensie | RVG 119580 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | | Rev.nr. 2403 Pag. 11 van 14 |

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 pediatrische 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 pediatrische 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 pediatrische 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 pediatrische 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 als sevelameercarbonaat bevat, wordt niet uit het maagdarmkanaal 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 sevelameer gezien. De potentiële absorptie en accumulatie van sevelameer tijdens langdurige chronische behandeling (> 1 jaar) kan echter niet volledig worden uitgesloten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens met 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.

Carcinogeniciteitsstudies 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

| | | |
|--|------------|---|
| Sevelameercarbonaat Aurobindo 2,4 g, poeder voor orale suspensie | RVG 119580 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | | Rev.nr. 2403 Pag. 12 van 14 |

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 driedubbele van de maximale klinische studiedosis).

Bij een in vitro cytogenetische test met metabole activatie bij zoogdieren veroorzaakte sevelameerhydrochloride een statistisch significante stijging in het aantal structurele chromosoomafwijkingen. Sevelameerhydrochloride was niet mutageen in de bacteriële Ames-mutatietest.

Bij ratten en honden verminderde sevelameer de absorptie van in vet oplosbaar vitamine 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 van 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 van voeding, waarbij de vrouwelijke ratten behandeld werden van 14 dagen vóór het paren tot aan het einde van de dracht en de mannelijke ratten behandeld werden gedurende 28 dagen vóór 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
Natriumcarmellose
Sucralose
Citroensmaak
Sinaasappelsmaak
Geel ijzeroxide (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

| | | |
|--|------------|---|
| Sevelameercarbonaat Aurobindo 2,4 g, poeder voor orale suspensie | RVG 119580 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | | Rev.nr. 2403 Pag. 13 van 14 |

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.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Zakje van ethyleen methacrylzuur copolymeer, polyester, lage dichtheid polyethyleen en aluminiumfolielaminaat, met hitteafsluiting.

Elk zakje bevat 2,4 g sevelameercarbonaat. Elke verpakking bevat 60 of 90 zakjes.

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Per zakje moet het poeder vóór toediening in 60 ml water worden opgelost. De suspensie is lichtgeel en heeft een citrussmaak.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.


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

Aurobindo Pharma B.V.
Baarnsche Dijk 1
3741 LN Baarn
Nederland

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

RVG 119580

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

| | |
|---|---|
| Sevelameercarbonaat Aurobindo 2,4 g, poeder voor orale suspensie RVG 119580 |  AUROBINDO |
| Module 1 Administrative information and prescribing information | |
| 1.3.1 Samenvatting van de Productkenmerken | Rev.nr. 2403 Pag. 14 van 14 |

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 februari 2017

Datum van verlenging van de vergunning: 16 februari 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.1, 4.2, 4.8 en 5.1: 29 januari 2024.