1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Renvela 2,4 g poeder voor orale suspensie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk sachet bevat 2,4 g sevelamer-carbonaat.

Hulpstof(fen) met bekend effect
Dit geneesmiddel bevat 25,27 mg propyleenglycolalginaat (E405) in elk zakje van 2,4 g.

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

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

Renvela 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.
Renvela is geïndiceerd voor de controle van hyperfosfatemie bij pediatrische patiënten (> 6 jaar en met een lichaamsoppervlak van > 0,75 m^2) met chronische nieraandoening.

Renvela dient te worden gebruikt in het kader van een meervoudige therapeutische aanpak, waartoe zou kunnen behoren een calciumsupplement, 1,25-dihydroxy-vitamine D_3 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 sevelamer-carbonaat voor volwassenen is 2,4 g of 4,8 g per dag op basis van de klinische behoeften en de serumfosfaatspiegel. Renvela moet driemaal daags bij de maaltijd worden ingenomen.

Serumfosfaatgehalte bij patiënten	Totale dagelijkse dosis sevelamer-carbonaat 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 m^2)
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. Renvela dient driemaal per dag ingenomen te worden bij een maaltijd of met een snack.

Lichaamsoppervlak (m^2)	De totale dagelijks in te nemen dosis sevelamer-carbonaat 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 (sevelamer-hydrochloride of op calciumbasis) dient Renvela te worden gegeven op basis van gewicht in gram en dient de serumfosfaatspiegel te worden gecontroleerd om optimale dagelijkse dosissen te garanderen.

Titratie en onderhoud
*Volwassenen
Bij volwassen patiënten moet de serumfosfaatspiegel worden gecontroleerd en de dosis sevelamer-carbonaat 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 serumfosfaatspiegelspiegel 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 m^2)*
Bij pediatrische patiënten dient men de serumfosfaatgehaltes te monitoren en de dosis sevelamer-carbonaat 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 dosis gebaseerd op lichaamsoppervlak (m^2)

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 sevelamer-carbonaat 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.

Pediatrische patiënten
De veiligheid en werkzaamheid van Renvela bij kinderen jonger dan 6 jaar of bij kinderen met een lichaamsoppervlak van minder dan 0,75 m^2 zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Bij pediatrische patiënten met een lichaamsoppervlak van < 1,2 m^2 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
Oraal gebruik.
Elk sachet 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. Renvela 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. Renvela-poeder mag niet worden verwarmd (bijvoorbeeld in de magnetron) en mag niet worden toegevoegd aan warm voedsel of hete vloeistoffen.

Gebruik de speciale presentatie van 0,8 g poeder met doseerlepel om een dosis van 0,4 g toe te dienen.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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

De veiligheid en werkzaamheid van sevelamer-carbonaat 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 Renvela 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 Renvela 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 sevelamer-hydrochloride (capsules/tabletten) dat dezelfde actieve groep bevat als sevelamer-carbonaat. Constipatie kan een voorafgaande klacht zijn. Patiënten bij wie constipatie optreedt, moeten zorgvuldig worden gecontroleerd terwijl ze met Renvela worden behandeld. De behandeling moet opnieuw worden beoordeeld bij patiënten bok wie ernstige constipatie of andere ernstige gastro-intestinale symptomen ontstaan.

In vet oplosbare vitaminen en folaatdeficiëntie
Bij patiënten met een chronische nieraandoening kunnen lage gehaltes 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 sevelamer-carbonaat kan binden aan in vet oplosbare vitaminen die in opgenomen voedsel aanwezig zijn. Bij patiënten die geen vitaminesupplementen maar wel sevelamer 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 uit maken van een multivitaminepreparaat dat aanvullend op de dosis ervan in sevelamer-carbonaat moet worden ingenomen. Het verdient aanbeveling bij patiënten die peritoneale dialyse ondergaan de spiegel voor 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 onvoldoende gegevens beschikbaar om de mogelijkheid van folaatdeficiëntie tijdens een langdurige behandeling met sevelamer-carbonaat 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. sevelamer-carbonaat 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 sevelamer-hydrochloride zijn een groter aantal gevallen van peritonitis gemeld in de sevelamergroep 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 sevelamer-carbonaat en levothyroxine krijgen nauwgezetter te controleren (zie rubriek 4.5).

Hyperparathyroïdie
Het gebruik van sevelamer-carbonaat is niet geïndiceerd voor de beheersing van hyperparathyroïdie. Bij patiënten met secundaire hyperparathyroïdie dient sevelamer-carbonaat 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 D_3 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 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.

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

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Ciprofloxacine
In interactieonderzoeken met sevelamer-hydrochloride, dat dezelfde actieve groep als sevelamer-carbonaat bevat, bij gezonde vrijwilligers daalde de biologische beschikbaarheid van ciprofloxacine met ongeveer 50% wanneer het werd toegediend met sevelamer-hydrochloride in een onderzoek met enkelvoudige dosis. Als gevolg daarvan kan sevelamer-carbonaat niet in combinatie met ciprofloxacine worden gebruikt.

Ciclosporine, mycofenolaatmofetil en tacrolimus bij transplantatiepatiënten
Verlaagde ciclosporine-, mycofenolaatmofetil- en tacrolimusspiegels zijn gerapporteerd bij transplantatiepatiënten bij toediening in combinatie met sevelamer-hydrochloride 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 sevelamer-hydrochloride, dat dezelfde werkzame groep als sevelamer-carbonaat bevat, samen met levothyroxine toegediend kregen. Daarom wordt aanbevolen bij patiënten die sevelamer-carbonaat en levothyroxine krijgen het gehalte thyroïdstimulerend hormoon (TSH-gehalte) nauwgezet te controleren.

Antiaritmica en anti-epileptica
Patiënten die antiaritmica 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 Renvela 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 sevelamer-carbonaat. Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven van een PPI aan patiënten die gelijktijdig met Renvela worden behandeld. Het fosfaatserumgehalte moet worden gecontroleerd en de dosering van Renvela moet dienovereenkomstig worden aangepast.

Biologische beschikbaarheid
Sevelamer-carbonaat 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 sevelamer-carbonaat worden toegediend of de arts moet overwegen de bloedspiegels te bewaken.

Digoxine, warfarine, enalapril of metoprolol
In interactieonderzoeken bij gezonde vrijwilligers had sevelamer-hydrochloride, dat dezelfde actieve groep als sevelamer-carbonaat 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 sevelamer bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is enige reproductietoxiciteit gebleken wanneer sevelamer in hoge doses bij ratten werd toegediend (zie rubriek 5.3). Ook is gebleken dat sevelamer de absorptie van diverse vitaminen, waaronder foliumzuur, vermindert (zie rubriek 4.4 en 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Sevelamer-carbonaat 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 sevelamer/metabolieten bij de mens in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden. Sevelamer wordt niet geabsorbeerd en dat wijst erop dat het onwaarschijnlijk is dat sevelamer in de moedermelk wordt uitgescheiden. Een besluit om ofwel de borstvoeding voort te zetten/stop te zetten of om de behandeling met sevelamer-carbonaat 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 sevelamer-carbonaat voor de vrouw.

Vruchtbaarheid
Er zijn geen gegevens over het effect van sevelamer op de vruchtbaarheid bij mensen. Uit dieronderzoek is gebleken dat sevelamer de vruchtbaarheid bij mannelijke of vrouwelijke ratten niet verstoorde 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

Sevelamer 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 (≥ 5% van de patiënten) bijwerkingen behoorden allemaal tot de systeem/orgaanklasse van de maagdarmstelselaandoeningen. De meeste van deze bijwerkingen waren licht tot matig in intensiteit.

Tabel van bijwerkingen
De veiligheid van sevelamer (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 sevelamer-hydrochloride en 245 met sevelamer-carbonaat), 97 peritoneale dialysepatiënten die gedurende 12 weken behandeld werden (allen behandeld met sevelamer-hydrochloride) en 128 patiënten met een chronische nieraandoening die geen dialyse ondergingen en gedurende 8 tot 12 weken behandeld werden (79 patiënten behandeld met sevelamer-hydrochloride en 49 met sevelamer-carbonaat).

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 (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 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
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheid*	
Maagdarmstelsel-aandoeningen	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 onderhuid-aandoeningen				Jeuk, uitslag
Onderzoeken				Kristalafzetting darm*[1]

* *postmarketingervaring*
[1]Zie 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 **België:** Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten: www.fagg.be – Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be – E-mail: adr@fagg-afmps.be
Nederland: Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb – Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Sevelamer-hydrochloride, dat dezelfde actieve groep bevat als sevelamer-carbonaat, 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 sevelamer-carbonaat 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

Renvela bevat sevelamer, een niet-geabsorbeerd fosfaatbindend crosslinked polymeer, vrij van metaal en calcium. Sevelamer 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 sevelamer de serumfosfaatspiegel. Een regelmatige controle van serumfosfaatgehaltes is altijd noodzakelijk bij toediening van een fosfaatbinder.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Twee gerandomiseerde, cross-over, klinische onderzoeken hebben aangetoond dat zowel de tablet- als poederformulering van sevelamer-carbonaat, therapeutisch equivalent is aan sevelamer-hydrochloride en bijgevolg doeltreffend is om de serumfosfaatspiegel 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 serumfosfaattijd-gewogen gemiddelden bedroegen 1,5 ± 0,3 mmol/l voor zowel sevelamer-carbonaat als sevelamer-hydrochloride). De tweede studie toonde aan dat sevelamer-carbonaat-poeder, driemaal daags toegediend, equivalent is aan sevelamer-hydrochloride-tabletten, driemaal daags toegediend, bij 31 hemodialysepatiënten met hyperfosfatemie (gedefinieerd als een serumfosfaatgehalte van ≥ 1,78 mmol/l) die gedurende twee gerandomiseerde behandelperiodes van 4 weken werden behandeld (gemiddelde serumfosfaattijd-gewogen gemiddelden bedroegen 1,6 ± 0,5 mmol/l voor sevelamer-carbonaat-poeder en 1,7 ± 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. 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 sevelamer-carbonaat 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 D_3 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 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 sevelamer op fosfaat en calcium aan te houden. Deze informatie is afkomstig van studies waarbij sevelamer-hydrochloride 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 m^2 tot 2,4 m^2) 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 serumfosfaatgehaltes 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 sevelamer-carbonaat. Sevelamer-hydrochloride, dat dezelfde actieve groep als sevelamer-carbonaat 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 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.

Carcinogeniciteitsstudies met oraal sevelamer-hydrochloride 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 driedubbele van de maximale klinische studiedosis).

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

Bij ratten en honden verminderde sevelamer 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 sevelamer 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 sevelamer-hydrochloride 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).

Sevelamer-hydrochloride 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

Propyleenglycolalginaat (E405)
Citruscrèmesmaak
Natriumchloride
Sucralose
IJzeroxide geel (E172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Na reconstitutie
De orale suspensie moet binnen 30 minuten worden toegediend.

Het sachet moet 24 uur na opening worden weggegooid.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Sachet van ethyleen methacrylzuur copolymeer, polyester, LDPE en aluminiumfolielaminaat, met hitteafsluiting.
Elk sachet bevat 2,4 g sevelamer carbonaat. Elke verpakking bevat 60 of 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 lichtgeel en heeft een citrussmaak.

Het poeder kan ook vooraf gemengd worden met een koude drank of onverwarmd voedsel (zie rubriek 4.2). Het poeder mag niet worden verwarmd (bijvoorbeeld in de magnetron).

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

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
Frankrijk

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

EU/1/09/521/006
EU/1/09/521/007

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 juni 2009
Datum van laatste verlenging: 20 februari 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

19/12/2024

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (http://www.ema.europa.eu).