

# RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 15/10/2019

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

**SEVELAMER CARBONATE ARROW 800 mg, comprimé pelliculé**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Carbonate de sevelamer..... 800 mg  
 Pour un comprimé pelliculé.

Excipient à effet notoire : chaque comprimé pelliculé contient 286,25 mg de lactose monohydraté.  
 Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.  
 Comprimés blancs à blancs cassé, ovales (20 mm x 7 mm), sans barre de cassure.  
 Les comprimés sont marqués « SVL » sur une face.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

SEVELAMER CARBONATE ARROW est indiqué dans le contrôle de l'hyperphosphorémie chez l'adulte hémodialysé ou en dialyse péritonéale.

SEVELAMER CARBONATE ARROW est également indiqué dans le contrôle de l'hyperphosphorémie chez l'adulte atteint d'Insuffisance Rénale Chronique (IRC) non dialysé, dont le taux de phosphates sériques est supérieur ou égal à 1,78 mmol/l.

SEVELAMER CARBONATE ARROW doit être utilisé dans le cadre d'une approche thérapeutique multiple, pouvant inclure un supplément calcique, de la vitamine 1,25-dihydroxy D<sub>3</sub> ou un analogue, pour prévenir le développement d'une ostéodystrophie rénale.

### 4.2. Posologie et mode d'administration

#### Posologie

#### Dose initiale

La dose initiale recommandée de carbonate de sevelamer est de 2,4 g ou de 4,8 g par jour en fonction des besoins cliniques et du taux de phosphates sériques. SEVELAMER CARBONATE ARROW doit être pris trois fois par jour avec les repas.

Taux de phosphates sériques du patient	Dose quotidienne totale de carbonate de sevelamer à prendre trois fois par jour au cours des repas
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*

\*Avec augmentation ultérieure de la dose, voir rubrique « Augmentation des doses et posologie d'entretien ».

Chez les patients précédemment sous chélateurs de phosphate (chlorhydrate de sevelamer ou chélateurs à base de calcium), SEVELAMER CARBONATE ARROW doit être administré à posologie équivalente en grammes tout en surveillant les taux de phosphates sériques jusqu'à obtention des doses quotidiennes optimales.

#### Augmentation des doses et posologie d'entretien

Les taux de phosphates sériques doivent être surveillés et la dose de carbonate de sevelamer augmentée par paliers de 0,8 g trois fois par jour (2,4 g par jour) toutes les 2-4 semaines jusqu'à obtention d'un taux de phosphates sériques acceptable. Par la suite, une surveillance régulière doit être maintenue.

Les patients sous carbonate de sevelamer doivent respecter le régime qui leur a été prescrit.

En pratique clinique, le traitement doit être continu afin d'équilibrer les taux de phosphates sériques, et la dose quotidienne attendue est, en moyenne, d'environ 6 g par jour.

## **Populations particulières**

### Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés.

### Patients avec insuffisance hépatique

Aucune étude n'a été conduite chez des patients avec insuffisance hépatique.

### Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de SEVELAMER CARBONATE ARROW chez les enfants âgés de moins de 6 ans ou dont la surface corporelle est inférieure à 0,75 m<sup>2</sup> n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

La sécurité et l'efficacité de SEVELAMER CARBONATE ARROW chez les enfants âgés de plus de 6 ans et dont la SC > 0,75 m<sup>2</sup> ont été évaluées. Les données actuellement disponibles sont décrites dans la rubrique 5.1.

Pour la population pédiatrique, les comprimés n'étant pas adaptés, la suspension buvable doit être administrée.

## **Mode d'administration**

Voie orale.

Les comprimés doivent être avalés entiers, sans être écrasés, mâchés ou coupés en morceaux avant administration. SEVELAMER CARBONATE ARROW doit être pris au cours d'un repas ou d'une collation et ne doit pas être pris à jeun.

### **4.3. Contre-indications**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Hypophosphorémie.
- Occlusion intestinale.

### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

La sécurité et l'efficacité du carbonate de sevelamer n'ont pas été étudiées chez l'adulte atteint d'insuffisance rénale chronique non dialysé dont le taux de phosphates sériques est inférieur à 1,78 mmol/l. Par conséquent, il n'est actuellement pas recommandé chez ces patients.

La sécurité et l'efficacité du carbonate de sevelamer n'ont pas été établies chez les patients atteints des troubles suivants :

- dysphagie,
- troubles de la déglutition,
- troubles sévères de la motilité gastro-intestinale dont gastroparésie non traitée ou sévère, rétention du contenu gastrique et selles anormales ou irrégulières,
- maladie intestinale inflammatoire évolutive,
- chirurgie gastro-intestinale lourde.

Le traitement de ces patients par SEVELAMER CARBONATE ARROW doit être initié uniquement après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque. Si le traitement est initié, les patients souffrant de ces troubles doivent être surveillés. Le traitement par SEVELAMER CARBONATE ARROW doit être réévalué chez les patients qui développent une constipation ou d'autres symptômes gastro-intestinaux sévères.

### **Occlusion intestinale et iléus / subiléus**

Dans de très rares cas, une occlusion intestinale et un iléus / subiléus ont été observés chez des patients sous chlorhydrate de sevelamer (gélules/comprimés), qui contient le même fragment moléculaire actif que le carbonate de sevelamer. La constipation peut être un symptôme précurseur. Les patients constipés doivent être attentivement suivis pendant le traitement par SEVELAMER CARBONATE ARROW. Le traitement doit être réévalué chez les patients en cas de survenue de constipation ou de symptômes gastro-intestinaux sévères.

### **Vitamines liposolubles et carence en folates**

Les patients atteints d'insuffisance rénale chronique peuvent présenter de faibles taux de vitamines liposolubles A, D, E et K, dépendant des apports alimentaires et de la sévérité de leur maladie. Une fixation par le carbonate de sevelamer des vitamines liposolubles présentes dans l'alimentation ne peut pas être exclue. Chez les patients sous sevelamer qui ne prennent pas de compléments en vitamines, les concentrations de vitamines A, D, E et K sériques doivent être évaluées régulièrement. Il est recommandé de donner des compléments en vitamines, si nécessaire et de prescrire des compléments en vitamine D (environ 400 UI de vitamine D native par jour) aux patients atteints d'insuffisance rénale chronique non dialysés. Ces compléments peuvent être intégrés à une préparation multivitaminée à prendre à distance de la dose de carbonate de sevelamer. Chez les patients dialyse péritonéale, une surveillance supplémentaire des vitamines liposolubles et de l'acide folique est recommandée. En effet, les concentrations de vitamines A, D, E et K n'ont pas été mesurées chez ces patients lors des études cliniques.

Les données actuellement disponibles ne permettent pas d'exclure la possibilité d'une carence en folates durant un traitement à long terme par carbonate de sevelamer. Chez les patients sous sevelamer ne prenant pas de supplémentation en acide folique, le taux de folates doit être évalué régulièrement.

### **Hypocalcémie / hypercalcémie**

Les patients présentant une insuffisance rénale chronique risquent de développer une hypocalcémie ou une hypercalcémie. Le carbonate de sevelamer ne contient pas de calcium. La calcémie doit donc être surveillée à intervalles réguliers et une supplémentation calcique doit être administrée si nécessaire.

### **Acidose métabolique**

Les patients présentant une IRC sont susceptibles de développer une acidose métabolique. Les bonnes pratiques cliniques recommandent donc la surveillance des taux de bicarbonate sérique.

### **Péritonite**

Les patients dialysés sont sujets à certains risques d'infection inhérents à la technique de dialyse utilisée. La péritonite est une complication connue chez les patients sous dialyse péritonéale. Dans un essai clinique sur le chlorhydrate de sevelamer, un nombre plus important de cas de péritonite a été signalé dans le groupe sous sevelamer que dans le groupe témoin. Les patients sous dialyse péritonéale doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de s'assurer du respect des conditions d'asepsie ainsi que de l'identification et de la prise en charge rapide de tout signe et symptôme associés à une péritonite.

### **Difficultés de déglutition et risque d'étouffement**

Des cas peu fréquents de difficultés pour avaler les comprimés de carbonate de sevelamer ont été signalés. Pour la plupart, il s'agissait de patients avec une co-morbidité, notamment des troubles de la déglutition ou des anomalies oesophagiennes. La capacité à déglutir correctement doit être suivie avec attention chez les patients ayant des co-morbidités. L'administration de carbonate de sevelamer en poudre doit être envisagée chez les patients ayant un antécédent de difficultés de déglutition.

### **Hypothyroïdie**

Une surveillance plus étroite des patients atteints d'hypothyroïdie recevant conjointement du carbonate de sevelamer et de la lévothyroxine est recommandée (voir rubrique 4.5).

### **Hyperparathyroïdie**

Le carbonate de sevelamer n'est pas indiqué pour le contrôle de l'hyperparathyroïdie. Chez les patients souffrant d'une hyperparathyroïdie secondaire, le carbonate de sevelamer doit être utilisé dans le cadre d'une approche thérapeutique multiple, pouvant inclure des suppléments calciques, de la vitamine 1,25-dihydroxy D<sub>3</sub> ou un analogue, pour réduire les taux d'Hormone ParaThyroïdienne intacte (PTHi).

### **Troubles inflammatoires gastro-intestinaux**

Des cas de troubles inflammatoires graves affectant différentes parties du tractus gastro-intestinal (comprenant des complications graves telles que hémorragie, perforation, ulcération, nécrose, colites et masse colique/masse au niveau du caecum) associés à la présence de cristaux de sevelamer ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Les troubles inflammatoires peuvent se résoudre à l'arrêt du sevelamer. Le traitement par SEVELAMER CARBONATE ARROW devra être réévalué chez les patients présentant des symptômes gastro-intestinaux sévères.

### **Excipients**

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

## **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

## **Dialyse**

Aucune étude d'interaction n'a été effectuée chez des patients dialysés.

## **Ciprofloxacine**

Lors d'études d'interaction chez le volontaire sain, le chlorhydrate de sevelamer, qui contient le même fragment moléculaire actif que le carbonate de sevelamer, a diminué la biodisponibilité de la ciprofloxacine d'environ 50 % lorsque ces deux médicaments étaient administrés conjointement, dans une étude à dose unique. Par conséquent, le carbonate de sevelamer ne doit pas être administré en même temps que la ciprofloxacine.

## **Ciclosporine, mycophénolate mofétil et tacrolimus chez les patients transplantés**

Une baisse des taux de ciclosporine, de mycophénolate mofétil et de tacrolimus a été signalée chez des patients transplantés en cas d'administration concomitante avec le chlorhydrate de sevelamer, sans conséquences cliniques (par exemple, un rejet de la greffe). L'éventualité d'une interaction ne peut donc pas être exclue et une surveillance étroite des concentrations sanguines de ciclosporine, de mycophénolate mofétil et de tacrolimus doit être envisagée lors de la co-administration avec SEVELAMER CARBONATE ARROW et après son arrêt.

## **Lévothyroxine**

De très rares cas d'hypothyroïdie ont été signalés chez des patients qui recevaient conjointement du chlorhydrate de sevelamer, qui contient le même fragment moléculaire actif que le carbonate de sevelamer, et de la lévothyroxine. Une surveillance plus étroite des taux d'hormone thyroïdienne (TSH) est donc recommandée chez les patients sous carbonate de sevelamer et lévothyroxine.

## **Antiarythmiques et anticonvulsivants**

Les patients sous antiarythmiques pour une arythmie ou sous anticonvulsivants pour des troubles convulsifs ont été exclus des essais cliniques. Une possible réduction de l'absorption ne peut donc être exclue. Les antiarythmiques doivent être pris au moins une heure avant ou trois heures après SEVELAMER CARBONATE ARROW, et une surveillance sanguine peut être envisagée.

## **Inhibiteurs de la pompe à protons**

Depuis la commercialisation, de très rares cas d'élévation des concentrations en phosphates ont été rapportés chez des patients traités conjointement par les inhibiteurs de la pompe à protons et le carbonate de sevelamer. Les IPP doivent être prescrits avec prudence chez les patients qui sont traités en association avec SEVELAMER CARBONATE ARROW. Le taux de phosphates sériques doit être surveillé et la posologie de SEVELAMER CARBONATE ARROW ajustée en conséquence.

## **Biodisponibilité**

Le carbonate de sevelamer n'est pas absorbé et peut affecter la biodisponibilité d'autres médicaments. Les médicaments dont la diminution de biodisponibilité peut avoir un impact clinique significatif sur leur sécurité ou leur efficacité, doivent être administrés au moins une heure avant ou trois heures après la prise de carbonate de sevelamer. En cas d'impossibilité, une surveillance des taux sanguins doit être envisagée par le médecin.

## **Digoxine, warfarine, énalapril ou métoprolol**

Lors d'études d'interaction chez le volontaire sain, le chlorhydrate de sevelamer, qui contient le même fragment moléculaire actif que le carbonate de sevelamer, n'a eu aucun effet sur la biodisponibilité de la digoxine, de la warfarine, de l'énalapril ou du métoprolol.

## **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

### **Grossesse**

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de sevelamer chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction lorsque le sevelamer était administré à de fortes doses à des rats (voir rubrique 5.3). Il a également été démontré que le sevelamer réduit l'absorption de plusieurs vitamines, dont l'acide folique (voir rubriques 4.4 et 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Le carbonate de sevelamer ne doit être administré aux femmes enceintes qu'en cas de nécessité absolue, après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque, à la fois pour la mère et pour le fœtus.

### **Allaitement**

Il n'existe aucune donnée concernant l'excrétion du sevelamer dans le lait maternel. Le sevelamer n'étant pas absorbé, son excrétion dans le lait maternel est peu probable. La décision de poursuivre ou d'arrêter l'allaitement,

ou de continuer ou d'interrompre le traitement par carbonate de sevelamer doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement par carbonate de sevelamer pour la mère.

## **Fertilité**

Il n'existe aucune donnée concernant l'effet du sevelamer sur la fertilité chez l'homme.

Des études chez l'animal ont montré que le sevelamer n'avait pas d'incidence sur la fertilité des rats mâles et femelles, exposés à des doses équivalentes chez l'homme à deux fois la dose maximale de 13 g/jour utilisée dans les essais cliniques, selon une comparaison des SC relatives.

## **4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

Le sevelamer n'a qu'un effet négligeable, voire aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## **4.8. Effets indésirables**

### **Résumé du profil de sécurité**

Les effets indésirables les plus fréquents ( $\geq 5\%$  des patients) appartenaient tous à la classe de système d'organes « Affections gastro-intestinales ». La plupart de ces effets indésirables étaient d'intensité légère à modérée.

### **Liste des effets indésirables sous forme de tableau**

La sécurité du sevelamer (sous forme de carbonate ou chlorhydrate) a été étudiée dans de nombreux essais cliniques, sur un total de 969 patients sous hémodialyse traités sur une période de 4 à 50 semaines (724 patients traités par le chlorhydrate de sevelamer et 245 par le carbonate de sevelamer), de 97 patients sous dialyse péritonéale traités sur une période de 12 semaines (tous traités par le chlorhydrate de sevelamer) et de 128 patients atteints d'insuffisance rénale chronique et non dialysés traités sur une période de 8 à 12 semaines (79 patients traités par le chlorhydrate de sevelamer et 49 par le carbonate de sevelamer).

Les effets indésirables survenus au cours des essais cliniques ou rapportés spontanément depuis la commercialisation sont mentionnés par ordre de fréquence dans le tableau ci-dessous. La classification par fréquence d'événements indésirables est la suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

<b>Système classe organe</b>	<b>Très fréquent</b>	<b>Fréquent</b>	<b>Peu fréquent</b>	<b>Très rare</b>	<b>Fréquence indéterminée</b>
Affections du système immunitaire				Hypersensibilité*	
Affections gastro-intestinales	Nausées, vomissements, Douleurs abdominales hautes, constipation	Diarrhée, dyspepsie, flatulence, Douleurs abdominales			Obstruction intestinale, iléus/subiléus, perforation intestinale <sup>1</sup> , hémorragie gastro-intestinale <sup>*1</sup> , ulcération intestinale <sup>*1</sup> , nécrose gastro-intestinale <sup>*1</sup> , colite <sup>*1</sup> , masse intestinale <sup>*1</sup>
Affections de la peau et du tissu sous-cutané					Prurit, éruption cutanée
Investigations					Dépôt de cristaux dans l'intestin <sup>*1</sup>

\* après commercialisation

<sup>1</sup> Voir la mise en garde sur les troubles inflammatoires gastro-intestinaux en rubrique 4.4.

## **Population pédiatrique**

En général, le profil de sécurité pour les enfants et adolescents (de 6 à 18 ans) est similaire au profil de sécurité de l'adulte.

## **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr)

## **4.9. Surdosage**

Le chlorhydrate de sevelamer, qui contient le même fragment moléculaire actif que le carbonate de sevelamer, a été administré à des volontaires sains à des doses allant jusqu'à 14 grammes par jour pendant huit jours, sans effet indésirable. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, la dose quotidienne moyenne maximale étudiée était de 14,4 grammes de carbonate de sevelamer en dose unique.

Les symptômes observés en cas de surdosage sont similaires aux effets indésirables listés à la rubrique 4.8, incluant principalement la constipation et les autres affections gastro-intestinales connues.

Un traitement symptomatique approprié doit être mis en place.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

**Classe pharmacothérapeutique : médicaments de l'hyperkaliémie et de l'hyperphosphatémie, code ATC : V03AE02.**

### **Mécanisme d'action**

SEVELAMER CARBONATE ARROW contient du sevelamer, un polymère réticulé non absorbé chélateur de phosphates, dépourvu de métal et de calcium. Le sevelamer contient plusieurs amines séparées par un atome de carbone du squelette du polymère et qui sont protonées dans l'estomac. Ces amines protonées fixent les ions négatifs, tels que les phosphates alimentaires, dans les intestins.

### **Effet pharmacodynamique**

Grâce à la chélation des phosphates dans le tractus gastro-intestinal et à la réduction de l'absorption, le sevelamer réduit la concentration de phosphates dans le sérum. Une surveillance régulière des taux de phosphates sériques doit toujours être mise en place pendant l'administration d'un chélateur de phosphate.

### **Efficacité et sécurité clinique**

Lors de deux essais cliniques randomisés (plans croisés), le carbonate de sevelamer en comprimés ou en poudre administré trois fois par jour a montré son équivalence thérapeutique avec le chlorhydrate de sevelamer. Il est donc efficace dans le contrôle des taux de phosphates sériques chez les patients hémodialysés atteints d'insuffisance rénale chronique.

La première étude a démontré que les comprimés de carbonate de sevelamer administrés trois fois par jour étaient équivalents aux comprimés de chlorhydrate de sevelamer administrés trois fois par jour chez 79 patients hémodialysés traités sur deux périodes de traitement randomisé de 8 semaines (les concentrations moyennes pondérées dans le temps de phosphates sériques étaient de  $1,5 \pm 0,3$  mmol/l pour le carbonate de sevelamer et le chlorhydrate de sevelamer). La seconde étude a démontré que la poudre de carbonate de sevelamer administrée trois fois par jour était équivalente aux comprimés de chlorhydrate de sevelamer administrés trois fois par jour chez 31 patients hémodialysés atteints d'hyperphosphorémie (définie comme un taux de phosphates sériques  $\geq 1,78$  mmol/l) sur deux périodes de traitement randomisé de 4 semaines (les concentrations moyennes pondérées dans le temps de phosphates sériques étaient de  $1,6 \pm 0,5$  mmol/l pour la poudre de carbonate de sevelamer et de  $1,7 \pm 0,4$  mmol/l pour les comprimés de chlorhydrate de sevelamer).

Dans les essais cliniques réalisés chez des patients hémodialysés, le sevelamer seul n'a pas eu d'effet constant et cliniquement significatif sur la PTHi. Néanmoins, au cours d'une étude de 12 semaines réalisée chez des patients en dialyse péritonéale, des réductions de PTHi comparables à celles des patients sous acétate de calcium ont été observées. Chez les patients atteints d'hyperparathyroïdie secondaire, le carbonate de sevelamer doit être utilisé dans le cadre d'une approche thérapeutique multiple, pouvant inclure des suppléments calciques, de la vitamine 1,25-dihydroxy D<sub>3</sub> ou un analogue, pour réduire les taux de PTHi.

Le sevelamer fixe les acides biliaires *in vitro* et *in vivo* dans des modèles animaux. La fixation des acides biliaires par des résines échangeuses d'ions est une méthode bien connue pour diminuer la cholestérolémie. Lors des essais cliniques sur le sevelamer, les taux moyens de cholestérol total et de LDL cholestérol ont diminué de 15-39 %. La diminution des taux de cholestérol a été observée après 2 semaines de traitement et s'est maintenue lors du traitement prolongé. Les taux de triglycérides, de HDL cholestérol et d'albumine n'ont pas varié après le traitement par sevelamer.

Étant donné que le sevelamer fixe les acides biliaires, il peut perturber l'absorption des vitamines liposolubles telles que les vitamines A, D, E et K.

Le sevelamer ne contient pas de calcium et réduit l'incidence des épisodes hypercalcémiques par rapport au traitement par chélateurs de phosphate à base de calcium seuls. Il a été prouvé que les effets du sevelamer sur les phosphates et le calcium avaient été maintenus tout au long d'une étude avec un an de suivi. Ces informations sont tirées d'études où le chlorhydrate de sevelamer a été utilisé.

## **Population pédiatrique**

La sécurité et l'efficacité du carbonate de sevelamer dans la population pédiatrique hyperphosphorémique atteinte d'IRC ont été évaluées dans une étude multicentrique avec une période à dose fixe de 2 semaines, randomisée et contrôlée par placebo, suivie d'une période d'ajustement posologique de 6 mois en ouvert à un seul bras. Un total de 101 patients (âgés de 6 à 18 ans avec une surface corporelle comprise entre 0,8 m<sup>2</sup> et 2,4 m<sup>2</sup>) ont été randomisés dans l'étude. Quarante-neuf (49) patients ont reçu le carbonate de sevelamer et 51 patients ont reçu le placebo durant la période à dose fixe de 2 semaines. Par la suite, tous les patients ont reçu le carbonate de sevelamer durant la période d'ajustement posologique de 26 semaines. Le critère d'évaluation principal a été atteint, ce qui signifie que le carbonate de sevelamer a réduit le taux de phosphates sériques par une différence moyenne de -0,90 mg/dL (méthode des moindres carrés) comparé au placebo, et les critères d'évaluation secondaires d'efficacité ont également été atteints. Chez les patients pédiatriques atteints d'une hyperphosphorémie secondaire à une IRC, le carbonate de sevelamer a réduit de manière significative le taux de phosphates sériques comparé au placebo durant la période à dose fixe de 2 semaines.

La réponse thérapeutique a été maintenue chez les patients pédiatriques ayant reçu le carbonate de sevelamer durant la période d'ajustement posologique de 6 mois en ouvert. Vingt-sept pour cent des patients pédiatriques ont atteint un taux de phosphates sériques correspondant à celui de leur âge à la fin du traitement. Dans le sous-groupe de patients sous hémodialyse et celui de dialyse péritonéale, ces chiffres ont été de 23 % et 15 %, respectivement. La réponse thérapeutique durant la période à dose fixe de 2 semaines n'a pas été affectée par la SC, en revanche, aucune réponse thérapeutique n'a été observée chez les patients pédiatriques ayant un taux de phosphates inférieur à 7,0 mg/dL. La majorité des effets indésirables reportés comme étant liés, ou pouvant être liés au carbonate de sevelamer étaient de nature gastro-intestinale. Aucun nouveau risque ou signal n'a été identifié avec l'utilisation du carbonate de sevelamer au cours de l'étude.

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée sur le carbonate de sevelamer. Le chlorhydrate de sevelamer, qui contient le même fragment moléculaire actif que le carbonate de sevelamer, n'est pas absorbé dans le tractus gastro-intestinal, ce qui a été confirmé lors d'une étude d'absorption réalisée chez des volontaires sains.

Lors d'un essai clinique d'une durée d'un an, aucun signe d'accumulation du sevelamer n'a été observé. Toutefois, l'absorption et l'accumulation potentielles du sevelamer lors d'un traitement chronique au long cours (> un an) ne peuvent pas être totalement exclues.

## **5.3. Données de sécurité préclinique**

Les données précliniques issues des études conventionnelles de sécurité pharmacologique, de toxicité à doses répétées ou de génotoxicité sur sevelamer, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les études de carcinogénicité sur le chlorhydrate de sevelamer oral ont été réalisées sur la souris (doses allant jusqu'à 9 g/kg/jour) et chez le rat (0,3, 1 ou 3 g/kg/jour). Une augmentation de l'incidence des papillomes à cellules transitionnels de la vessie chez le rat mâle a été observée dans le groupe recevant une forte dose (équivalente à une dose humaine deux fois supérieure à la dose maximale de 14,4 g utilisée lors des essais). Aucune augmentation de l'incidence des tumeurs n'a été observée chez la souris (dose équivalente à une dose humaine 3 fois supérieure à la dose maximale utilisée lors de l'essai clinique).

Lors d'une épreuve cytogénétique *in vitro* sur cellules de mammifères avec activation métabolique, le chlorhydrate de sevelamer a provoqué une augmentation statistiquement significative du nombre d'aberrations chromosomiques structurales. Le chlorhydrate de sevelamer n'était pas mutagène lors du test d'Ames de mutation chez les bactéries. Chez le rat et le chien, le sevelamer a réduit l'absorption des vitamines liposolubles D, E et K (facteurs de coagulation) et de l'acide folique.

Des déficits d'ossification squelettique ont été observés en plusieurs sites chez des fœtus de rats femelles ayant reçu des doses intermédiaires et élevées de sevelamer (dose équivalente à une dose humaine inférieure à la dose maximale de 14,4 g utilisée lors de l'essai clinique). Les effets peuvent résulter d'une déplétion en vitamine D.

Chez des femelles lapin gravides ayant reçu des doses orales de chlorhydrate de sevelamer par gavage pendant l'organogénèse, une augmentation de résorptions fœtales précoces s'est produite dans le groupe traité à forte dose (dose équivalente à une dose humaine deux fois supérieure à la dose maximale utilisée lors de l'essai clinique).

Le chlorhydrate de sevelamer n'a pas altéré la fertilité des rats mâles et femelles lors d'une étude d'administration alimentaire au cours de laquelle les femelles étaient traitées pendant 14 jours avant l'accouplement et pendant toute la période de gestation et les mâles, pendant les 28 jours qui ont précédé l'accouplement. La dose la plus élevée utilisée dans cette étude était de 4,5 g/kg/jour (dose équivalente chez l'homme à 2 fois la dose maximale de 13 g/jour utilisée dans les essais cliniques, selon une comparaison des SC relatives).

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1. Liste des excipients

#### Noyau du comprimé

Lactose monohydraté, silice colloïdale anhydre, stéarate de zinc.

#### Pelliculage

Hypromellose (E464), monoglycérides diacétylés.

### 6.2. Incompatibilités

Sans objet.

### 6.3. Durée de conservation

3 ans.

### 6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

### 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon polyéthylène haute densité (PEHD) avec bouchon polypropylène.

Les flacons en PEHD contiennent un déshydratant.

1 X 180, 200 ou 210 comprimés par flacon (avec ou sans boîte).

2 X 180, 2 X 200 ou 2 X 210 comprimés par flacon (deux flacons par boîte).

3 X 180, 3 X 200 ou 3 X 210 comprimés par flacon (trois flacons par boîte).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

### ARROW GENERIQUES

26, AVENUE TONY GARNIER

69007 LYON

## 8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 301 215 2 8 : flacon polyéthylène haute densité (PEHD) de 180 comprimés
- 34009 301 215 3 5 : flacon polyéthylène haute densité (PEHD) de 200 comprimés
- 34009 301 215 4 2 : flacon polyéthylène haute densité (PEHD) de 210 comprimés
- 34009 550 447 6 5 : 2 flacons polyéthylène haute densité (PEHD) de 180 comprimés
- 34009 550 447 7 2 : 2 flacons polyéthylène haute densité (PEHD) de 200 comprimés
- 34009 550 447 9 6 : 2 flacons polyéthylène haute densité (PEHD) de 210 comprimés
- 34009 550 448 0 2 : 3 flacons polyéthylène haute densité (PEHD) de 180 comprimés
- 34009 550 448 1 9 : 3 flacons polyéthylène haute densité (PEHD) de 200 comprimés
- 34009 550 448 2 6 : 3 flacons polyéthylène haute densité (PEHD) de 210 comprimés

## **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

## **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

## **11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

## **12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

---

# **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I.