

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Veltassa 1 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Veltassa 8,4 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Veltassa 16,8 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Veltassa 25,2 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Veltassa 1 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Jeder Beutel enthält 1 g Patiomer (als Patiomer-Calcium-Sorbitol-Hydrat (Patiomer Sorbitex Calcium))

Veltassa 8,4 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Jeder Beutel enthält 8,4 g Patiomer (als Patiomer-Calcium-Sorbitol-Hydrat (Patiomer Sorbitex Calcium)).

Veltassa 16,8 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Jeder Beutel enthält 16,8 g Patiomer (als Patiomer-Calcium-Sorbitol-Hydrat (Patiomer Sorbitex Calcium)).

Veltassa 25,2 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Jeder Beutel enthält 25,2 g Patiomer (als Patiomer-Calcium-Sorbitol-Hydrat (Patiomer Sorbitex Calcium)).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.
Cremefarbenes bis hellbraunes Pulver mit vereinzelt weißen Partikeln.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Veltassa ist für die Behandlung einer Hyperkaliämie bei Erwachsenen und Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren indiziert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Der Wirkungseintritt von Veltassa erfolgt 4–7 Stunden nach der Verabreichung. Es sollte keine Notfallbehandlung einer lebensbedrohlichen Hyperkaliämie ersetzen (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

Veltassa wird einmal täglich verabreicht. Die empfohlene Anfangsdosis variiert je nach Alter. Es können mehrere Beutel verwendet werden, um die gewünschte Dosis zu erreichen.

Die Tagesdosis kann je nach Serumkaliumspiegel und gewünschtem Zielbereich in wöchentlichen oder auch längeren Intervallen angepasst werden. Das Serumkalium sollte überwacht werden, wenn klinisch indiziert (siehe Abschnitt 4.4). Die Behandlungsdauer sollte vom behandelnden Arzt festgelegt werden, entsprechend den Erfordernissen des individuellen Serumkalium-Managements. Wenn das Serumkalium

unter den gewünschten Bereich fällt, sollte die Dosis reduziert oder die Behandlung abgebrochen werden.

Die Einnahme von Veltassa sollte im Abstand von 3 Stunden zu anderen oral einzunehmenden Arzneimitteln erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

Erwachsene

Die empfohlene Anfangsdosis liegt bei 8,4 g Patiomer einmal täglich. Die Tagesdosis kann um jeweils 8,4 g erhöht oder gesenkt werden, je nachdem, was zum Erreichen des Zielbereichs erforderlich ist. Die maximale Dosis beträgt 25,2 g täglich.

Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren

Die empfohlene Anfangsdosis liegt bei 4 g Patiomer einmal täglich. Passen Sie die Tagesdosis Patiomer basierend auf Serumkaliumspiegel und gewünschtem Zielbereich bis zu einer maximalen Dosis von 25,2 g täglich an. Es wird empfohlen, die Beutel mit 8,4 g Patiomer zu verwenden, wenn Dosen über 7 g benötigt werden.

Ausgelassene Dosen

Wenn die Einnahme einer Dosis vergessen wird, sollte diese Dosis möglichst bald noch am selben Tag eingenommen werden. Die vergessene Dosis sollte nicht mit der nächsten Dosis zusammen eingenommen werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere

Es liegen keine speziellen Empfehlungen für die Dosierung und Verabreichung bei dieser Patientengruppe vor.

Dialysepatienten

Es liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Patiomer bei Dialysepatienten vor. In klinischen Studien wurden keine speziellen Richtlinien für die Dosierung und Verabreichung bei diesen Patienten angewandt. Pädiatrische Dialysepatienten wurden bislang nicht mit Patiomer behandelt.

Patienten mit terminaler Nierenerkrankung (TNI)

Patiomer wurde nur bei einer begrenzten Anzahl von Patienten mit einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) < 15 ml/min/1,73 m² untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Patiomer bei Kindern unter 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Die Daten für Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren sind auf eine Expositionsdauer von 6 Monaten begrenzt. Daher sollte eine Behandlung über 6 Monate hinaus bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Veltassa sollte mit Wasser vermischt und zu einer Suspension einheitlicher Konsistenz verrührt werden. Die empfohlenen Gesamtvolumina für die Vorbereitung der Suspension sind dosisabhängig:

- 1 g Patiomer: 10 ml
- 2 g Patiomer: 20 ml
- 3 g Patiomer: 30 ml
- 4 g Patiomer: 40 ml
- > 4 g Patiomer: 80 ml

Die Suspension sollte folgendermaßen zubereitet werden:

- Die erste Hälfte des für die erforderliche Dosis empfohlenen Flüssigkeitsvolumens in ein Glas geben. Anschließend die komplette Dosis Patiomer hinzufügen und verrühren.
- Die zweite Hälfte des empfohlenen Volumens hinzufügen und die Suspension erneut gut verrühren.

Das Pulver löst sich nicht auf. Zum Erreichen der gewünschten Konsistenz kann noch mehr Wasser hinzugefügt werden. Größere Volumen führen jedoch zu einer beschleunigten Sedimentation des Pulvers.

Die Mischung sollte innerhalb von einer Stunde nach Herstellung der Suspension eingenommen werden. Wenn im ausgetrunkenen Glas noch Pulverrückstände verbleiben, Wasser nachfüllen, umrühren und sofort austrinken. Dieser Vorgang kann so oft wiederholt werden, bis die gesamte Dosis eingenommen wurde.

Je nach persönlichen Präferenzen können die folgenden Flüssigkeiten oder weichen Nahrungsmittel anstelle von Wasser zum Herstellen der Mischung nach demselben, oben genannten Verfahren verwendet werden: Apfelsaft, Cranberrysaft, Ananassaft, Orangensaft, Traubensaft, Birnensaft, Aprikosennektar, Pfirsichnektar, Joghurt, Milch, Verdickungsmittel (zum Beispiel: Maisstärke), Apfelmus, Vanille- und Schokoladenpudding.

Der Kaliumgehalt der für die Herstellung der Mischung verwendeten Flüssigkeiten oder weichen Nahrungsmittel sollte als Teil der für jeden Patienten individuell empfohlenen Kaliumaufnahme mit der Nahrung berücksichtigt werden.

Ganz allgemein sollte der Konsum von Cranberrysaft auf moderate Mengen beschränkt bleiben (zum Beispiel auf weniger als 400 ml pro Tag), da eine Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln möglich ist.

Dieses Arzneimittel kann zu einer Mahlzeit oder unabhängig davon eingenommen werden. Es sollte nicht (z. B. in der Mikrowelle) erhitzt oder mit erhitzten Lebensmitteln oder Flüssigkeiten vermischt werden. Es sollte nicht in trockenem Zustand eingenommen werden.

Verabreichung über eine nasogastrale Sonde (NGS) oder eine perkutane endoskopische Gastrostomie(PEG)-Sonde:

Für Dosen bis 8,4 g Patiomer sollte die Suspension wie oben im Abschnitt zur oralen Einnahme beschrieben vorbereitet werden. Für Dosen über 8,4 g und bis zu 16,8 g Patiomer sollte ein Gesamtvolumen von 160 ml verwendet werden und für Dosen über 16,8 g und bis zu 25,2 g Patiomer sollte ein Gesamtvolumen von 240 ml verwendet werden. Mit diesen Volumen wird sichergestellt, dass die Suspension leicht durch die Schläuche fließt.

Die Kompatibilität wurde für Schläuche aus Polyurethan, Silikon und Polyvinylchlorid nachgewiesen. Der empfohlene Schlauchdurchmesser beträgt 2,17 mm (6,5 Fr) oder größer. Nach der Verabreichung sollte der Schlauch mit Wasser gespült werden. Anweisungen zur Entsorgung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Niedrige Magnesiumwerte

In klinischen Studien traten bei 7,1 % der mit Patiromer behandelten erwachsenen Patienten Serummagnesiumwerte < 1,4 mg/dl (0,58 mmol/l) auf, wobei sich bei 0,3 % der Patienten ein Serummagnesiumspiegel von < 1,0 mg/dl (0,4 mmol/l) entwickelte. Der mittlere Abfall des Serummagnesiums lag bei 0,137 mg/dl (0,0564 mmol/l) oder weniger. In einer klinischen Studie mit pädiatrischen Patienten lag der mittlere Abfall des Serummagnesiums in Woche 26 bei 0,35 mg/dl (0,1440 mmol/l). Keine Patienten erreichten Serummagnesiumwerte < 1,4 mg/dl (0,58 mmol/l) in der pädiatrischen klinischen Studie.

Das Serummagnesium sollte nach Einleitung der Behandlung mindestens einen Monat lang überwacht werden und während der weiteren Behandlung, wie klinisch angezeigt. Bei Patienten, die niedrige Serummagnesiumspiegel entwickeln, sollte die Gabe eines Magnesiumpräparats in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.8).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Patienten mit Darmverschluss oder einer größeren gastrointestinalen Operation, schweren Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts oder Schluckbeschwerden in der Anamnese wurden nicht in die klinischen Studien aufgenommen. Bei anderen Kaliumbindern wurde über gastrointestinale Ischämien, Nekrosen und/oder Darmperforationen berichtet. Nutzen und Risiken einer Verabreichung von Patiromer sollten vor und während der Behandlung bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit aktuellen oder früheren schwerwiegenden Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts sorgfältig abgewogen werden.

Absetzen von Patiromer

Wird die Einnahme von Patiromer abgebrochen, kann der Serumkaliumspiegel wieder ansteigen und zu einer wiederkehrenden Hyperkaliämie führen, vor allem wenn weiterhin eine Behandlung mit Hemmern des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) erfolgt. Die Patienten müssen angewiesen werden, die Therapie nicht ohne vorherige Absprache mit ihrem Arzt abzubrechen. Ein Anstieg des Serumkaliumwerts kann bereits 2 Tage nach der letzten Patiromer-Dosis eintreten. Es liegen nur begrenzt Daten zu Serumkaliumspiegeln bei pädiatrischen Patienten vor, bei denen Patiromer abgesetzt wurde.

Serumkaliumspiegel

Der Serumkaliumspiegel sollte bei klinischer Indikation gemäß klinischem Standard überwacht werden, u. a. wenn Veränderungen bei Arzneimitteln vorgenommen werden, die einen Einfluss auf die Serumkaliumkonzentration haben (z. B. RAAS-Hemmer oder Diuretika), und nach Anpassung oder Absetzen der Patiromer-Dosierung.

Begrenztheit der klinischen Daten

Schwere Hyperkaliämie

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit Serumkaliumkonzentrationen über 6,5 mmol/l vor. Bei Kindern und Jugendlichen sind die Erfahrungen auf Patienten mit einem maximalen Serumkaliumspiegel von 6,2 mmol/l beschränkt. Veltassa sollte aufgrund des verzögerten Wirkungseintritts nicht als Notfallbehandlung einer lebensbedrohlichen Hyperkaliämie angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Langzeitexposition

Es gibt begrenzte Daten aus klinischen Studien mit Erwachsenen mit einer Expositionsdauer von einem Jahr oder mehr. In klinischen Studien mit pädiatrischen Patienten wurde keine Expositionsdauer von mehr als 6 Monaten untersucht. Daher sollte eine Behandlung über 6 Monate hinaus bei Jugendlichen im Alter von 12 bis 17 Jahren mit Vorsicht erfolgen.

Informationen zu Sorbitol

Veltassa enthält Sorbitol als Bestandteil des Gegenionkomplexes. Der Sorbitolgehalt entspricht ca. 4 g (10,4 kcal) pro 8,4 g Patiromer und ca. 0,5 g (1,2 kcal) pro 1 g Patiromer. Patienten mit einer hereditären Fructoseintoleranz (HFI) sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Informationen zu Calcium

Veltassa enthält Calcium als Bestandteil des Gegenionkomplexes. Das Calcium wird teilweise freigesetzt und ein Teil davon möglicherweise resorbiert (siehe Abschnitt 5.1). Nutzen und Risiken einer Verabreichung dieses Arzneimittels sollten bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit Hyperkaliämie-Risiko sorgfältig abgewogen werden. Das Serumcalcium sollte nach Einleitung der Behandlung mindestens einen Monat lang überwacht werden und während der weiteren Behandlung, wie klinisch angezeigt.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkung von Patiromer auf andere Arzneimittel

Patiromer besitzt die Eigenschaft, einige oral verabreichte Arzneimittel zu binden, wodurch sich deren gastrointestinale Resorption vermindern könnte. Eine erhöhte Bioverfügbarkeit von gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln wurde im Rahmen von Untersuchungen zu Wechselwirkungen zwischen Arzneimitteln nicht beobachtet. Da Patiromer nicht vom Körper resorbiert oder metabolisiert wird, sind die Auswirkungen auf die Wirkungsweise anderer Arzneimittel begrenzt.

Aus Gründen der Vorsicht und aufgrund der unten zusammengefassten Daten sollte daher die Einnahme von Patiromer im Abstand von mindestens 3 Stunden zu anderen oral verabreichten Arzneimitteln erfolgen.

In-vivo-Studien:

Die gleichzeitige Verabreichung von Patiromer hatte keinen Einfluss auf die anhand der Fläche unter der Kurve gemessenen Bioverfügbarkeit von Amlodipin, Cinacalcet, Clopidogrel, Furosemid, Lithium, Metoprolol, Trimethoprim, Verapamil und Warfarin. Bei

diesen Arzneimitteln ist eine getrennte Verabreichung nicht erforderlich.

Die gleichzeitige Verabreichung von Patiromer zeigte eine reduzierte Bioverfügbarkeit von Ciprofloxacin, Levothyroxin und Metformin. Es trat jedoch keine Wechselwirkung ein, wenn Patiromer und diese Arzneimittel im Abstand von 3 Stunden eingenommen wurden.

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

In-vitro-Studien:

In-vitro-Studien haben keine potenzielle Wechselwirkung von Patiromer mit folgenden Wirkstoffen gezeigt: Allopurinol, Amoxicillin, Apixaban, Acetylsalicylsäure, Atorvastatin, Azilsartan, Benazepril, Bumetanid, Canagliflozin, Candesartan, Captopril, Cephalixin, Dapagliflozin, Digoxin, Empagliflozin, Enalapril, Eplerenon, Finerenon, Fosinopril, Glipizid, Irbesartan, Lisinopril, Losartan, Olmesartan, Perindopril, Phenytoin, Quinapril, Ramipril, Riboflavin, Rivaroxaban, Sacubitril, Sevelamer, Spironolacton, Tacrolimus, Torasemid, Trandolapril und Valsartan.

In-vitro-Studien zeigten eine potenzielle Wechselwirkung von Patiromer mit Bisoprolol, Carvedilol, Mycophenolat-Mofetil, Nebivolol, Chinidin und Telmisartan.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten für die Anwendung von Patiromer bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien geben keine Hinweise auf direkte oder indirekte schädliche Wirkungen im Hinblick auf Reproduktionsstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

Aus Gründen der Vorsicht sollte die Anwendung von Patiromer während der Schwangerschaft unterbleiben.

Stillzeit

Es werden keine Auswirkungen auf gestillte Neugeborene/Säuglinge erwartet, da die systemische Exposition der stillenden Mutter gegenüber Patiromer vernachlässigbar ist. Bei der Entscheidung, ob abgestillt oder die Patiromer-Therapie beendet/abgesetzt werden sollte, ist der Nutzen des Stillens für das Kind gegen den Nutzen der Therapie für die Frau abzuwägen.

Fertilität

Daten zu den Auswirkungen von Patiromer auf die Fertilität bei Menschen liegen nicht vor. Tierexperimentelle Studien zeigten keine Auswirkungen auf die Fortpflanzungsfähigkeit oder Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Patiromer hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Bei einem Großteil der gemeldeten unerwünschten Wirkungen (UWs) aus den Studien mit erwachsenen Patienten handelte es sich um Hypomagnesiämie (1,8 %) und gastrointestinale Störungen, wobei am häufigsten von Obstipation (3,7 %), Diarrhö (3 %), Abdominalschmerzen (1,4 %), Übelkeit (1,3 %) und Flatulenz (1 %) berichtet wurde. Die gastrointestinales Störungen waren im Allgemeinen von leichter bis mittelschwerer Ausprägung, schienen dosisunabhängig zu sein, verschwanden in der Regel spontan oder nach Behandlung und wurden in keinem Fall als schwerwiegend bezeichnet. Die Hypomagnesiämie war leicht bis mittelschwer, wobei 0,3 % der Patienten einen Serummagnesiumspiegel < 1 mg/dl (0,4 mmol/l) erreichte (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In der folgenden Tabelle sind die in klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen nach Systemorganklasse (SOC) und Häufigkeit aufgelistet. Bei den Häufigkeitsangaben werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10) und gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb der Häufigkeitsgruppen sind die unerwünschten Arzneimittelwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Siehe Tabelle

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Patiomer bei der Behandlung von Hyperkaliämie wurde in einer einzelnen Studie mit 23 pädiatrischen Patienten im Alter von 6 bis 17 Jahren untersucht. Das Nebenwirkungsprofil, das bei pädiatrischen Patienten beobachtet wurde, stimmte weitgehend mit dem Sicherheitsprofil bei Erwachsenen überein. Die Sicherheit von Patiomer wurde bei Patienten unter 6 Jahren nicht untersucht.

Nebenwirkungen wurden insgesamt bei 4 Teilnehmern beobachtet; bei 3 in der Altersgruppe 12 bis < 18 Jahre und bei 1 in der Altersgruppe 6 bis < 12 Jahre. Bei 2 dieser Teilnehmer traten Nebenwirkungen auf, die zur SOC „Störungen des Gastrointestinaltrakts“ zählen, d. h. Diarrhö, Obstipation, häufige Darmentleerungen und Flatulenz. Die übrigen Nebenwirkungen des Arzneimittels waren erhöhte Calciumwerte im Blut und Hypokaliämie. Diese waren alle nicht schwerwiegende Nebenwirkungen und leicht bis moderat ausgeprägt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Häufig	Gelegentlich	Häufigkeit nicht bekannt
Störungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit ^(1,2)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypomagnesiämie		
Störungen des Gastrointestinaltrakts	Obstipation ^{(3)*} Diarrhö ^{(4)*} Abdominalschmerz ⁽⁵⁾ Übelkeit Flatulenz*	Erbrechen	

* Nebenwirkungen, die auch in pädiatrischen klinischen Studien aufgetreten sind.

- 1 Nebenwirkungen, die nach der Markteinführung aufgetreten sind.
- 2 Zu den Überempfindlichkeitsreaktionen gehörten Hautausschlag, Urtikaria, Schwellungen in der Mundhöhle und an den Lippen, die leicht bis mittelschwer ausgeprägt waren.
- 3 Obstipation ist ein Sammelbegriff, der die bevorzugten Begriffe Verstopfung und harter Stuhlgang zusammenfasst.
- 4 Diarrhö ist ein Sammelbegriff für Diarrhö und häufige Darmentleerungen.
- 5 Abdominalschmerz ist ein Sammelbegriff, der die bevorzugten Begriffe Abdominalbeschwerden, Abdominalschmerzen, Oberbauchschmerzen und Unterleibsschmerzen zusammenfasst.

Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Da eine übermäßige Dosierung von Patiomer zu einer Hypokaliämie führen kann, sollten die Serumkaliumspiegel überwacht werden. Patiomer wird nach ca. 24 bis 48 Stunden ausgeschieden, je nach durchschnittlicher gastrointestinaler Transitzeit. Wenn festgestellt wird, dass eine medizinische Intervention erforderlich ist, sollten die geeigneten Maßnahmen zur Wiederherstellung des Serumkaliumwerts berücksichtigt werden.

Kinder und Jugendliche

Dosen höher als 25,2 g Patiomer pro Tag für Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren und höher als 12 g für Kinder im Alter von 6 bis unter 12 Jahren wurde nicht getestet. Da eine übermäßige Dosierung von Patiomer zu einer Hypokaliämie führen kann, sollten die Serumkaliumspiegel überwacht werden. Wenn festgestellt wird, dass eine medizinische Intervention erforderlich ist, sollten die geeigneten Maßnahmen zur Wiederherstellung des Serumkaliumwerts berücksichtigt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Arzneimittel zur Behandlung von Hyperkaliämie und Hyperphosphatämie. ATC-Code: V03AE09

Wirkmechanismus

Patiomer ist ein nicht resorbierbares Kationenaustauschpolymer, das einen Calciumsorbitolkomplex als Gegenion enthält.

Patiomer erhöht die fäkale Kaliumausscheidung durch die Bindung von Kalium im Lumen des Gastrointestinaltrakts. Die Kaliumbindung lässt die Konzentration des freien Kaliums im Gastrointestinallumen absinken und führt so zu einer Verringerung des Serumkaliumspiegels.

Pharmakodynamische Wirkungen

Bei gesunden Erwachsenen verursachte Patiomer einen dosisabhängigen Anstieg der fäkalen Kaliumausscheidung und eine entsprechende Verringerung der Kaliumausscheidung im Urin, ohne dass eine Veränderung des Serumkaliums beobachtet werden konnte. Eine einmal täglich über einen Zeitraum von 6 Tagen verabreichte Dosis von 25,2 g Patiomer bewirkte einen mittleren Anstieg der fäkalen Kaliumausscheidung von 1.283 mg/Tag und eine mittlere Verringerung der Kaliumausscheidung im Urin von 1.438 mg/Tag. Die tägliche Calciumausscheidung über den Urin stieg gegenüber der Baseline um 53 mg/Tag.

In einer Open-Label-Studie zur Untersuchung der Zeit bis zum Wirkungseintritt konnte bei Hyperkaliämie-Patienten 7 Stunden nach der ersten Dosis eine statistisch signifikante Verringerung des Serumkaliums beobachtet werden. Nach dem Absetzen von Patiomer blieben die Kaliumspiegel nach der letzten Dosis 24 Stunden lang stabil, anschließend stiegen sie während eines 4-tägigen Beobachtungszeitraums wieder an.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Insgesamt erhielten in den klinischen Studien der Phase 2 und 3 bei Baseline 99,5 % der Patienten eine Therapie mit RAAS-Inhibitoren, 87,0 % litten an einer chronischen Nierenerkrankung mit einer eGFR < 60 ml/min/1,73 m², 65,6 % an Diabetes mellitus und 47,5 % an einer Herzinsuffizienz.

Studie 1 (OPAL-HK)

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Patiomer wurden in einer zweiteiligen, einfachblinden, randomisierten Absetzungsstudie nachgewiesen, in der diese Behandlung an erwachsenen Hyperkaliämie-Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (CKD) und einer gleichbleibenden Dosierung von wenigstens einem RAAS-Hemmer (d. h. Angiotensinkonversionsenzymhemmer [ACE-Hemmer], Angiotensin-II-Rezeptorblocker [ARB] oder Mineralokortikoidrezeptorantagonist [MRA]) untersucht wurde.

In Teil A wurden 243 Patienten 4 Wochen lang mit Patiomer behandelt. Patienten mit einem Baseline-Serumkalium von 5,1 mEq/l

bis < 5,5 mEq/l (mmol/l) erhielten eine Anfangsdosis von 8,4 g Patiromer pro Tag (auf mehrere Gaben verteilt) und Patienten mit einem Baseline-Serumkalium von 5,5 mEq/l bis < 6,5 mEq/l erhielten eine Anfangsdosis von 16,8 g Patiromer pro Tag (auf mehrere Gaben verteilt). Die Dosierung wurde bedarfsgerecht je nach Serumkaliumspiegel angepasst, beginnend an Tag 3 sowie anschließend an den jeweiligen Wochenterminen bis zum Ende des 4-wöchigen Behandlungszeitraums, mit der Vorgabe, den Serumkaliumspiegel im Zielbereich (3,8 mEq/l bis < 5,1 mEq/l) zu halten. Dabei belief sich die mittlere Patiromer-Tagesdosis auf 13 g bzw. 21 g bei Patienten mit einem Serumkaliumspiegel von 5,1 bis < 5,5 mEq/l bzw. 5,5 bis < 6,5 mEq/l.

Das mittlere Alter der Patienten lag bei 64 Jahren (54% waren 65 Jahre und älter, 17% waren 75 Jahre und älter), 58% der Patienten waren Männer und 98% Weiße. Ca. 97% der Patienten litten an Bluthochdruck, 57% an Typ-2-Diabetes und 42% an einer Herzinsuffizienz.

Der mittlere Serumkaliumspiegel und die Veränderung des Serumkaliumspiegels vom Baseline-Wert, Teil A, bis zu Woche 4, Teil A, sind in Tabelle 1 zu finden. In Bezug auf den sekundären Endpunkt von Teil A galt, dass 76% (95%-KI: 70%, 81%) der Patienten nach Woche 4 von Teil A einen Serumkaliumspiegel im Zielbereich von 3,8 mEq/l bis < 5,1 mEq/l aufwiesen.

Siehe Tabelle 1

In Teil B wurden 107 Patienten mit einem Baseline-Serumkalium von 5,5 mEq/l bis < 6,5 mEq/l in Teil A, deren Serumkaliumspiegel nach Woche 4 von Teil A im Zielbereich (3,8 mEq/l bis < 5,1 mEq/l) lag und die noch immer eine Behandlung mit RAAS-Hemmer erhielten, randomisiert und setzten entweder die Patiromer-Behandlung fort oder erhielten über einen Zeitraum von 8 Wochen ein Placebo, um zu untersuchen, wie sich das Absetzen der Patiromer-Behandlung auf das Serumkalium auswirkt. Dabei betrug die mittlere Tagesdosis bei den Patienten der Patiromer-Gruppe zu Beginn von Teil B und im Verlauf von Teil B jeweils 21 g.

Der primäre Endpunkt von Teil B war die Veränderung des Serumkaliums vom Baseline-Wert in Teil B bis zum ersten Termin, an dem das Serumkalium des Patienten zum ersten Mal außerhalb des Bereichs von 3,8 bis < 5,5 mEq/l lag, oder bis Woche 4 von Teil B, sofern das Serumkalium des Patienten in diesem Bereich blieb. In Teil B stieg das Serumkalium bei Patienten unter Placebo signifikant im Vergleich zu Patienten, die weiterhin mit Patiromer behandelt wurden ($p < 0,001$).

Die Zahl der Placebo-Patienten (91% [95%-KI: 83%, 99%]), die im Verlauf von Teil B einen Serumkaliumspiegel $\geq 5,1$ mEq/l entwickelte, war höher als die entsprechende Anzahl der Patiromer-Patienten (43% [95%-KI: 30%, 56%]), $p < 0,001$. Die Zahl der Placebo-Patienten (60% [95%-KI: 47%, 74%]), die im Verlauf von Teil B einen Serumkaliumspiegel $\geq 5,5$ mEq/l entwickelte, war höher als die entsprechende Anzahl der

Patiromer-Patienten (15% [95%-KI: 6%, 24%]), $p < 0,001$.

In Teil B wurde außerdem untersucht, inwieweit eine Begleitmedikation mit RAAS-Hemmern möglich ist: Zweiundfünfzig Prozent (52%) der Patienten, die ein Placebo erhielten, setzten die Behandlung mit dem RAAS-Hemmer wegen einer wiederkehrenden Hyperkaliämie ab, im Vergleich zu 5% der Patienten, die mit Patiromer behandelt wurden.

Studie 2 (AMETHYST-DN)

Die Wirkung der Patiromer-Behandlung wurde bis zu 52 Wochen lang in einer Open-Label Studie an 304 Hyperkaliämie-Patienten mit CKD und Diabetes mellitus vom Typ 2 untersucht, die eine gleichbleibende Dosis eines RAAS-Hemmers erhielten. Das mittlere Alter der Patienten lag bei 66 Jahren (59,9% waren 65 Jahre und älter, 19,7% waren 75 Jahre und älter), 63% der Patienten waren Männer und alle Weiße. Die Verringerung des Serumkaliumspiegels unter Patiromer konnte in der 1-jährigen Langzeitbehandlung aufrechterhalten werden (siehe Abbildung 1), wobei eine Hypokaliämie nur selten auftrat (2,3%) und die Mehrheit der Patienten (97,7%) die angestrebten Serumkaliumspiegel erreichen und beibehalten konnte (insgesamt lag der Serumkaliumspiegel während der Erhaltungsphase etwa

80% der Zeit innerhalb des Zielbereichs). Bei Patienten mit einem Serumkalium von > 5,0 bis 5,5 mEq/l und einer Anfangsdosis von 8,4 g Patiromer pro Tag betrug die mittlere Tagesdosis 14 g und bei Patienten mit einem Serumkalium von > 5,5 bis < 6,0 mEq/l und einer Anfangsdosis von 16,8 g Patiromer pro Tag 20 g während der gesamten Studie.

Siehe Abbildung 1

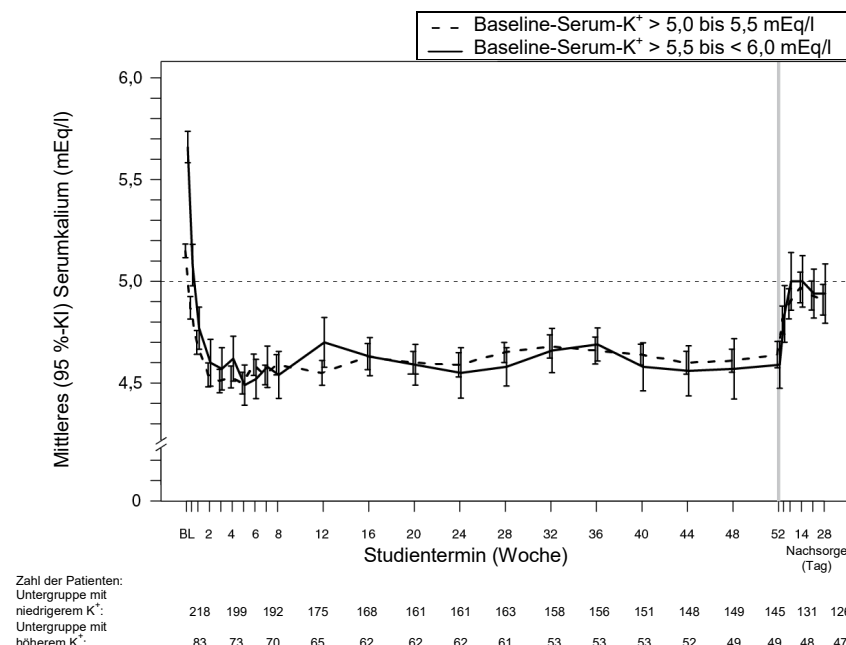
Studie 3 (PEARL-HF)

Die Eigenschaft von Patiromer, eine gleichzeitige Spironolacton-Therapie zu ermöglichen, wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie an Patienten mit Herzinsuffizienz untersucht, bei denen die Gabe von MRA klinisch angezeigt war. Die Patienten begannen die Einnahme von Spironolacton mit 25 mg/Tag zeitgleich zu ihrer randomisierten Behandlung (Patiromer 12,6 g zweimal täglich oder Placebo) und steigerten ihre Dosis auf 50 mg/Tag nach Tag 14, sofern das Serumkalium > 3,5 und $\leq 5,1$ mEq/l betrug. Bei den 105 Patienten, die randomisiert wurden und die Studienmedikation (Patiromer 56; Placebo 49) erhielten, lag das mittlere Alter bei 68,3 Jahren, 60,6% waren Männer, 97,1% Weiße und die mittlere eGFR betrug 81,3 ml/min. Der mittlere Baseline-Serumkaliumspiegel betrug 4,71 mEq/l bei Patiromer und 4,68 mEq/l beim Placebo.

Tabelle 1: Patiromer-Behandlungsphase (Teil A): Primärer Endpunkt

	Baseline-Kalium		Gesamtpopulation (n = 237)
	5,1 bis < 5,5 mEq/l (n = 90)	5,5 bis < 6,5 mEq/l (n = 147)	
	Serumkalium (mEq/l)		
Baseline, Mittelwert (SA)	5,31 (0,57)	5,74 (0,40)	5,58 (0,51)
Woche 4, Veränderung zur Baseline, Mittelwert \pm SF (95 %-KI)	-0,65 \pm 0,05 (-0,74, -0,55)	-1,23 \pm 0,04 (-1,31, -1,16)	-1,01 \pm 0,03 (-1,07, -0,95)
p-Wert			< 0,001

Abbildung 1: Mittleres (95 %-KI) Serumkalium im zeitlichen Verlauf



Der primäre Wirksamkeitsendpunkt, die Veränderung des Serumkaliums von der Baseline bis zum Ende des 28-tägigen Behandlungszeitraums, war in der Patiromer-Gruppe ($p < 0,001$) (LSQ-Mittelwert [SEM]: $-0,21 [0,07]$ mEq/l) im Vergleich zur Placebo-Gruppe (LSQ-Mittelwert [SEM]: $+ 0,23 [0,07]$ mEq/l) signifikant geringer. In der Patiromer-Gruppe fanden sich auch weniger Patienten, deren Serumkaliumspiegel $> 5,5$ mEq/l (7,3 % vs. 24,5 %; $p = 0,027$) betrug und mehr Patienten, die mit 50 mg Spironolacton pro Tag behandelt wurden (90,9 % versus 73,5 %, $p = 0,022$).

Studie 4 (AMBER)

Die Eigenschaft von Patiromer, eine gleichzeitige Spironolacton-Therapie bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie und chronischer Nierenerkrankung zu ermöglichen, wurde in einer randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie über 12 Wochen weiter untersucht. Normokaliämische Patienten begannen die Einnahme von Spironolacton mit 25 mg pro Tag zeitgleich zu ihrer randomisierten Behandlung (Patiromer 8,4 g pro Tag oder Placebo). Die Patiromer/Placebo-Dosis wurde wöchentlich gesteigert (auf bis zu 25,2 g pro Tag), um ein Serumkalium von $\geq 4,0$ mEq/l und $\leq 5,1$ mEq/l aufrechtzuerhalten. In Woche 3 oder danach wurde die Spironolacton-Dosis bei Teilnehmern mit einem systolischen Blutdruck ≥ 120 mmHg und einem Serumkalium $\leq 5,1$ mEq/l auf 50 mg pro Tag erhöht.

Bei den 295 Patienten, die randomisiert wurden und die Studienmedikation (Patiromer 147; Placebo 148) erhielten, lag das mittlere Alter bei 68,1 Jahren, 51,9 % waren Männer, 98,3 % Weiße und die mittlere eGFR betrug 35,73 ml/min/1,73 m². Der mittlere Baseline-Serumkaliumspiegel betrug 4,74 mEq/l bei Patiromer und 4,69 mEq/l beim Placebo. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt, das heißt der Anteil Patienten, die in Woche 12 noch Spironolacton erhielten, war in der Patiromer-Gruppe (85,7 %) im Vergleich zur Placebo-Gruppe (66,2 %) signifikant höher ($p < 0,0001$). Signifikant mehr Patienten erhielten Spironolacton 50 mg/Tag (69,4 % vs. 51,4 %).

Insgesamt wurden Patienten in der Patiromer-Gruppe 7,1 Tage länger mit Spironolacton behandelt (95 %-KI: 2,2; 12,0; $p = 0,0045$) im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Sie erhielten außerdem signifikant höhere kumulative Dosen Spironolacton (2942,3 (SE 80,1) mg vs. 2580,7 (SE 95,8) mg, $p = 0,0021$).

Zudem wiesen signifikant weniger Patienten in der Patiromer-Gruppe Serumkaliumwerte $\geq 5,5$ mEq/l auf (35,4 % vs. 64,2 %, $p < 0,001$).

In Woche 12 war der mittlere systolische Blutdruck in der Spironolacton + Placebo-Gruppe um 11,0 mmHg (SA 15,34) und in der Spironolacton + Patiromer-Gruppe um 11,3 mmHg (SA 14,11) gesunken. Die Blutdrucksenkung gegenüber der Baseline war innerhalb der jeweiligen Behandlungsgruppe statistisch signifikant ($p < 0,0001$), nicht jedoch beim Vergleich der Gruppen untereinander.

Wirkung von Nahrungsmitteln

In einer Open-Label-Studie wurden 114 Patienten mit Hyperkaliämie randomisiert und nahmen Patiromer einmal täglich zu einer Mahlzeit oder unabhängig davon ein. Das Serumkalium am Ende der Behandlung, die Differenz zum Baseline-Serumkalium und die mittlere Patiromer-Dosis waren in beiden Gruppen vergleichbar.

Kinder und Jugendliche

Eine offene Studie mit Mehrfachdosen hat die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Patiromer zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen bei Kindern und Jugendlichen von 6 bis < 18 Jahren mit nicht dialysepflichtiger CKD und Hyperkaliämie untersucht. Die Studie umfasste 2 Behandlungsphasen; zuerst eine initiale 14-tägige Phase zur Dosisfindung, gefolgt von einer 24-wöchigen Langzeit(LT)-Behandlungsphase mit insgesamt bis zu 26 Behandlungswochen. Die Studie umfasste 2 Altersgruppen: 12 bis < 18 Jahre und 6 bis < 12 Jahre. Die Anfangsdosen von Patiromer wurden für beide Gruppen basierend auf dem medianen Gewicht ausgewählt. Patiromer wurde einmal täglich als Pulver zu Herstellung einer Suspension verabreicht.

Insgesamt 23 Teilnehmer (14 Teilnehmer im Alter von 12 bis < 18 Jahren und 9 Teilnehmer im Alter von 6 bis < 12 Jahren) haben die Dosisfindungsphase abgeschlossen; 21 Teilnehmer (12 Teilnehmer im Alter von 12 bis < 18 Jahren und 9 Teilnehmer im Alter von 6 bis < 12 Jahren) haben die LT-Behandlungsphase abgeschlossen. Kein Teilnehmer brach die Studie aufgrund von Sicherheitsbedenken ab.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt dieser Studie war die Veränderung der Serumkaliumspiegel von Baseline zu Tag 14. In beiden Altersgruppen wurde an Tag 14 ein Abfall der Kaliumspiegel beobachtet: die mittlere (SD) Kaliumveränderung gegenüber Baseline betrug $-0,50 (0,542)$ mEq/l bei Teilnehmern im Alter von 12 bis < 18 Jahren und $-0,14 (0,553)$ mEq/l bei Teilnehmern im Alter von 6 bis < 12 Jahren und wurde im Verlauf

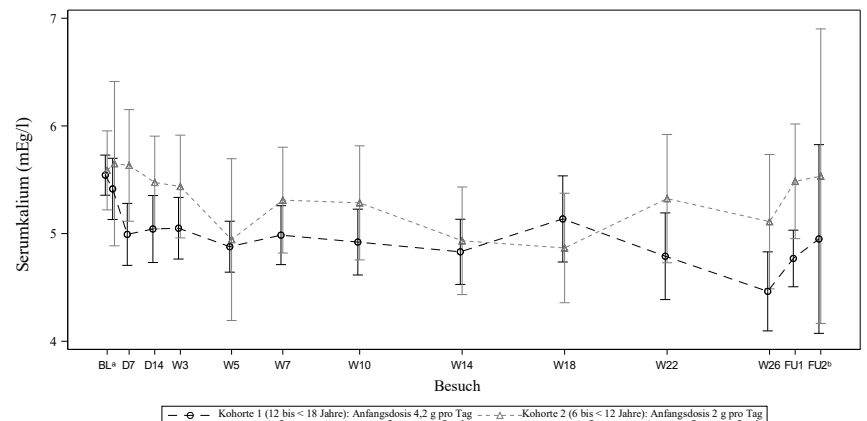
der Studie während der Behandlung beibehalten (Abbildung 2).

Die sekundären Wirksamkeitsendpunkte waren der Anteil von Teilnehmern mit Serumkalium innerhalb der Zielbereiche (3,8 bis 5,0 mEq/l) an Tag 14 (Dosisfindungsphase) und beim Studienbesuch zu einem beliebigen Zeitpunkt in Monat 6 (LT-Behandlungsphase). In der Gruppe mit Teilnehmern im Alter von 12 bis < 18 Jahren erreichten 50,0 % und 81,8 % der Teilnehmer Serumkaliumspiegel innerhalb des Zielbereichs an Tag 14 bzw. in Woche 26. Eine Patiromer-Dosis von 4,2 g pro Tag scheint eine angemessene Anfangsdosis für diese Gruppe zu sein. In der Gruppe mit Teilnehmern im Alter von 6 bis < 12 Jahren erreichten 12,5 % und 22,2 % der Patienten Serumkaliumspiegel innerhalb des Zielbereichs an Tag 14 bzw. in Woche 26.

Siehe Abbildung 2

In der Gruppe mit Teilnehmern von 12 bis < 18 Jahren betrug die mittlere verschriebene Patiromer-Dosis an Tag 14 und am Ende der Behandlung 4,2 und 8,4 g pro Tag und die mittlere Veränderung des Serumkaliums ab Baseline betrug $-0,5$ bzw. $-1,08$ mEq/l. In der Gruppe mit Teilnehmern von 6 bis < 12 Jahren betrug die mittlere verschriebene Patiromer-Dosis an Tag 14 und am Ende der Behandlung 6,0 und 8,0 g pro Tag und die mittlere Veränderung des Kaliums ab Baseline betrug $-0,14$ bzw. $-0,50$ mEq/l. Bei Teilnehmern im Alter von 12 bis 17 Jahren schienen die Ergebnisse des Ansprechens auf die Dosis qualitativ zu zeigen, dass eine höhere Dosis Patiromer mit einer stärkeren Reduzierung des Serumkaliums in einem Behandlungsintervall assoziiert ist. In der Gruppe mit Teilnehmern von 6 bis < 12 Jahren waren die Dosisfindungsergebnisse allerdings nicht schlüssig. Daher ist eine weitere Bewertung von Patiromer bei Teilnehmern im Alter von 6 bis < 12 Jahren erforderlich, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis zu ermitteln.

Abbildung 2. Mittlere (\pm 95 %-KI) Serumkaliumspiegel (Sicherheitspopulation, N = 23)



Hinweise: a Baseline-Wert war der letzte nicht fehlende zentrale Laborwert, der vor dem Datum und der Uhrzeit der ersten Dosis Patiromer erfasst wurde.
b Nachbeobachtung 2 war ein optionaler Besuch im Prüfzentrum, der per Telefonanruf durchgeführt werden konnte.

Serumkalium-Daten zum Zeitpunkt des Dialysebeginns oder danach waren ausgeschlossen. BL = Baseline; CI = Konfidenzintervall; D = Tag; FU = Nachbeobachtung; W = Woche.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Veltassa eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien bei Kindern von unter 6 Jahren zur Behandlung einer Hyperkaliämie gewährt (siehe Abschnitt 4.2. bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Patiromer wirkt, indem Kalium im Gastrointestinaltrakt gebunden wird, deshalb ist die Serumkonzentration für die Wirksamkeit nicht relevant. Aufgrund der Unlöslichkeit und der fehlenden Resorbierbarkeit dieses Arzneimittels können zahlreiche klassische pharmakokinetische Untersuchungen nicht durchgeführt werden.

Patiromer wird ca. 24 bis 48 Stunden nach der Einnahme ausgeschieden, basierend auf der durchschnittlichen gastrointestinalen Transitzeit.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Untersuchungen an Ratten und Hunden mit radioaktiv markierter Prüfmedikation wurde Patiromer nicht systemisch resorbiert, sondern im Kot ausgeschieden. Quantitative Ganzkörper-Autoradiographie-Analysen bei Ratten zeigten, dass die Radioaktivität auf den Gastrointestinaltrakt beschränkt war und keine Radioaktivität in anderen Geweben oder Organen nachgewiesen werden konnte.

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Patiromer zeigte im Rückmutationstest (Ames-Test), in Chromosomenaberrations- oder Ratten-Mikronukleus-Tests keine Genotoxizität.

Studien zur Karzinogenität wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Xanthangummi (Informationen zu Sorbitol, siehe Abschnitt 4.4)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Kühl lagern und transportieren (2 °C–8 °C).

Bei Lagerung bei Raumtemperatur (unter 25 °C) sollte Veltassa innerhalb von 6 Monaten nach der Entnahme aus dem Kühlschrank verwendet werden.

Unabhängig von der Lagerungsmethode sollte Veltassa aber nicht mehr nach Ablauf des Haltbarkeitsdatums auf dem Beutel verwendet werden.

Die Mischung sollte innerhalb von einer Stunde nach Herstellung der Suspension eingenommen werden.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Veltassa 1 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

1 g Patiromer, als Pulver in Beuteln, die aus fünf Lagen bestehen, Polyethylen, Aluminium, Polyethylen, Polyester und Papier.

Packungsgrößen: Packung mit 60 Beuteln

Veltassa 8,4 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

8,4 g Patiromer, als Pulver in Beuteln, die aus fünf Lagen bestehen: Polyethylen, Aluminium, Polyethylen, Polyester und Papier.

Packungsgrößen: Packungen mit 30, 60 oder 90 Beuteln sowie Bündelpackungen mit 3 Kartons zu je 30 Beuteln.

Veltassa 16,8 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

16,8 g Patiromer, als Pulver in Beuteln, die aus fünf Lagen bestehen: Polyethylen, Aluminium, Polyethylen, Polyester und Papier.

Packungsgrößen: Packungen mit 30, 60 oder 90 Beuteln.

Veltassa 25,2 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

25,2 g Patiromer, als Pulver in Beuteln, die aus fünf Lagen bestehen: Polyethylen, Aluminium, Polyethylen, Polyester und Papier.

Packungsgrößen: Packungen mit 30, 60 oder 90 Beuteln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France
100–101 Terrasse Boieldieu
Tour Franklin La Défense 8
92042 Paris La Défense Cedex
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

- EU/1/17/1179/001
- EU/1/17/1179/002
- EU/1/17/1179/003
- EU/1/17/1179/004
- EU/1/17/1179/005
- EU/1/17/1179/006
- EU/1/17/1179/007
- EU/1/17/1179/008
- EU/1/17/1179/009
- EU/1/17/1179/010
- EU/1/17/1179/011

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
19. Juli 2017

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. März 2022

10. STAND DER INFORMATION

06. Juni 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

