

Sevelamercarbonat-ratiopharm[®] 800 mg Filmtabletten

ratiopharm

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sevelamercarbonat-ratiopharm[®] 800 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 800 mg Sevelamercarbonat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 286,25 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette)

Weiß bis weißliche, ovale Filmtabletten (20 mm x 7 mm) ohne Bruchkerbe. Die Tabletten weisen auf einer Seite die Prägung „SVL“ auf.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Sevelamercarbonat-ratiopharm[®] wird angewendet zur Behandlung von Hyperphosphatämie bei erwachsenen Hämodialyse- oder Peritonealdialysepatienten.

Sevelamercarbonat-ratiopharm[®] wird auch angewendet zur Behandlung von Hyperphosphatämie bei nicht dialysepflichtigen erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und Serumphosphatspiegeln von > 1,78 mmol/l.

Sevelamercarbonat-ratiopharm[®] sollte im Rahmen einer mehrteiligen Therapie verwendet werden, die Calciumzusätze, 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ oder einen Analogstoff desselben zur Kontrolle von renal bedingten Knochenkrankungen enthalten könnte.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Anfangsdosis

Die empfohlene Anfangsdosis für Sevelamercarbonat beträgt 2,4 g oder 4,8 g pro Tag in Abhängigkeit vom klinischen Bedarf und dem individuellen Serumphosphatspiegel. *Sevelamercarbonat-ratiopharm[®]* muss drei Mal täglich mit den Mahlzeiten eingenommen werden.

Serumphosphatspiegel des Patienten	Tägliche Sevelamercarbonat-Gesamtdosis, einzunehmen über 3 Mahlzeiten pro Tag
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*

* Mit anschließender Titration, siehe Abschnitt „Titration und Erhaltungsdosis“

Patienten, die bereits mit Phosphatbindern (Sevelamerhydrochlorid oder calciumbasiert) behandelt wurden, sollte *Sevelamercarbonat-ratiopharm[®]* grammweise gegeben werden. Zur Gewährleistung einer optimalen täglichen Dosis sollte der Serumphosphatspiegel engmaschig überwacht werden.

Titration und Erhaltungsdosis

Der Serumphosphatspiegel muss überwacht und die Sevelamercarbonat-Dosis mit 0,8 g dreimal täglich (2,4 g/Tag) alle 2 - 4 Wochen schrittweise titriert werden, bis ein akzeptabler Serumphosphatspiegel erzielt wird. Danach muss der Serumphosphatspiegel regelmäßig überwacht werden.

Patienten, die Sevelamercarbonat einnehmen, sollten sich an ihren Ernährungsplan halten.

Sevelamercarbonat-ratiopharm[®] 800 mg Filmtabletten

ratiopharm

In der klinischen Praxis findet eine kontinuierliche Behandlung auf Grundlage des Bedarfs zur Kontrolle des Serumphosphatspiegels statt; es wird davon ausgegangen, dass die tägliche Dosis durchschnittlich ca. 6 g pro Tag beträgt.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Eingeschränkte Leberfunktion

Es wurden keine Studien bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion durchgeführt.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sevelamercarbonat bei Kindern unter 6 Jahren oder bei Kindern mit einer Körperoberfläche (KOF) unter 0,75 m² ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sevelamercarbonat bei Kindern über 6 Jahren und einer KOF > 0,75 m² ist erwiesen. Die aktuell verfügbaren Daten werden in Abschnitt 5.1 beschrieben.

Bei Kindern und Jugendlichen sollte eine Suspension zum Einnehmen angewendet werden, da für diese Population die Tablette als Darreichungsform nicht geeignet ist.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Die Tabletten sollten ganz geschluckt und vor der Einnahme nicht zerdrückt, zerkaut oder in Teile zerbrochen werden. *Sevelamercarbonat-ratiopharm[®]* muss mit einer Mahlzeit und darf nicht auf leeren Magen eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Hypophosphatämie
- Darmobstruktion

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sevelamercarbonat bei nicht dialysepflichtigen Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz, die einen Serumphosphatwert < 1,78 mmol/l aufweisen, ist nicht erwiesen. Deshalb wird *Sevelamercarbonat-ratiopharm[®]* zur Anwendung bei diesen Patienten zurzeit nicht empfohlen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sevelamercarbonat ist bei Patienten mit den folgenden Erkrankungen nicht erwiesen:

- Dysphagie
- Schluckstörungen
- schwerwiegende gastrointestinale Motilitätsstörungen, einschließlich unbehandelte oder schwere Gastroparese, Retention des Mageninhalts und abnormer oder unregelmäßiger Stuhlgang
- aktive entzündliche Darmerkrankung
- größerer chirurgischer Eingriff am Magen-Darm-Trakt

Bei diesen Patienten sollte Sevelamercarbonat erst nach sorgfältiger Risiko-Nutzen-Analyse angewendet werden. Wenn die Behandlung eingeleitet wird, sollte bei Patienten mit den genannten Erkrankungen eine Überwachung erfolgen. Kommt es bei Patienten zu schwerer Obstipation oder anderen schweren gastrointestinalen Symptomen, sollte eine erneute Abwägung der Behandlung mit Sevelamercarbonat erfolgen.

Darmverschluss und Ileus/Subileus

In sehr seltenen Fällen wurden Darmobstruktion und Ileus/Subileus bei Patienten im Verlauf einer Behandlung mit Sevelamerhydrochlorid (Kapseln/ Tabletten), das den gleichen wirksamen Bestandteil wie Sevelamercarbonat enthält, beobachtet. Obstipation kann als Symptom vorausgehen. Patienten mit Obstipation sollten während der Behandlung mit *Sevelamercarbonat-ratiopharm[®]* sorgfältig überwacht werden. Kommt es bei Patienten zu schwerer Obstipation oder anderen schwerwiegenden gastrointestinalen Symptomen, sollte eine erneute Abwägung der Behandlung erfolgen.

Sevelamercarbonat-ratiopharm[®] 800 mg Filmtabletten

ratiopharm

Fettlösliche Vitamine und Folatmangel

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz können abhängig von der Ernährungsweise und dem Schweregrad der Erkrankung niedrige Spiegel der fettlöslichen Vitamine A, D, E und K auftreten. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass mit der Nahrung aufgenommene fettlösliche Vitamine durch Sevelamercarbonat gebunden werden. Bei Patienten, die keine Vitaminergänzungsmittel einnehmen, jedoch Sevelamer bekommen, sollte eine regelmäßige Bestimmung der Serumspiegel von Vitamin A, D, E und K erfolgen. Es wird empfohlen, je nach Bedarf Vitaminergänzungsmittel zu geben. Es wird empfohlen, nicht dialysepflichtigen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz Vitamin-D-Ergänzungsmittel zu geben (täglich ca. 400 IE natives Vitamin D); dies kann als Teil eines Multivitamin-Präparats gegeben werden, das allerdings im zeitlichen Abstand zu Sevelamercarbonat eingenommen werden soll. Bei Patienten unter Peritonealdialyse wird eine zusätzliche Überwachung der fettlöslichen Vitamine und von Folsäure empfohlen, da bei diesen Patienten die Spiegel der Vitamine A, D, E und K nicht in einer klinischen Studie bestimmt wurden.

Die derzeit vorliegenden Daten reichen nicht aus, um bei Langzeitbehandlung mit Sevelamercarbonat einen möglichen Folatmangel auszuschließen. Bei Patienten, die kein Folat-Ergänzungsmittel einnehmen, jedoch Sevelamer erhalten, sollte eine regelmäßige Überprüfung der Folatspiegel erfolgen.

Hypokalzämie/Hyperkalzämie

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz kann eine Hypokalzämie oder Hyperkalzämie auftreten. Sevelamercarbonat enthält kein Calcium. Aus diesem Grund sollte der Calciumspiegel im Serum regelmäßig überwacht werden. Bei Bedarf sollte elementares Calcium gegeben werden.

Metabolische Azidose

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz besteht eine Prädisposition für die Entstehung einer metabolischen Azidose. Daher wird im Rahmen der guten klinischen Praxis eine Überwachung des Serumbicarbonatspiegels empfohlen.

Peritonitis

Bei Dialysepatienten bestehen je nach Dialyseverfahren bestimmte Infektionsrisiken. Bei Patienten unter Peritonealdialyse ist Peritonitis eine bekannte Komplikation. In einer klinischen Studie mit Sevelamerhydrochlorid wurden in der Sevelamer-Gruppe mehr Fälle von Peritonitis berichtet als in der Kontrollgruppe. Patienten unter Peritonealdialyse sollten engmaschig überwacht werden, um zu gewährleisten, dass angemessene aseptische Techniken angewendet und Zeichen und Symptome einer Peritonitis sofort erkannt und behandelt werden.

Schlucken und Schluckbeschwerden

Gelegentlich wurde über Beschwerden beim Schlucken von Sevelamercarbonat-ratiopharm[®] berichtet. Dabei handelte es sich in vielen dieser Fälle um Patienten mit zusätzlichen Erkrankungen, zu denen auch Schluckbeschwerden oder Erkrankungen der Speiseröhre gehören. Patienten mit zusätzlichen Erkrankungen sollten sorgfältig bezüglich einer ausreichenden Fähigkeit zu schlucken überwacht werden. Bei solchen Patienten sollte die Einnahme von Sevelamercarbonat Pulver zum Herstellen einer Suspension zum Einnehmen in Erwägung gezogen werden.

Hypothyreose

Bei Patienten mit Hypothyreose, die gleichzeitig Sevelamercarbonat und Levothyroxin erhalten, wird eine engmaschigere Überwachung empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Hyperparathyreoidismus

Sevelamercarbonat ist nicht für die Behandlung von Hyperparathyreoidismus indiziert. Sevelamercarbonat sollte bei Patienten mit sekundärem Hyperparathyreoidismus im Rahmen einer mehrteiligen Therapie verwendet werden, die zur Senkung der Werte des intakten Parathormons (iPTH) Calciumpräparate, 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ oder einen Analogstoff desselben enthalten könnte.

Entzündliche gastrointestinale Erkrankungen

Es wurden Fälle von schwerwiegenden entzündlichen Erkrankungen verschiedener Abschnitte des Gastrointestinaltrakts in Verbindung mit Sevelamerkristallen berichtet (einschließlich schwerwiegender Komplikationen wie Blutung, Perforation, Ulzeration, Nekrose, Kolitis und Raumforderung im Kolon/Zäkum) (siehe Abschnitt 4.8).

Entzündliche Erkrankungen können nach dem Absetzen von Sevelamer abklingen. Kommt es bei Patienten zu schweren gastrointestinalen Symptomen, sollte eine erneute Abwägung der Behandlung mit Sevelamercarbonat erfolgen.

Sonstige Bestandteile

Sevelamercarbonat-ratiopharm[®] enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Dialyse

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen mit Dialysepatienten durchgeführt.

Sevelamercarbonat-ratiopharm® 800 mg Filmtabletten

ratiopharm

Ciprofloxacin

In Wechselwirkungsstudien an gesunden Probanden wurde die Bioverfügbarkeit von Ciprofloxacin durch Sevelamerhydrochlorid, das den gleichen wirksamen Bestandteil wie Sevelamercarbonat enthält, um ca. 50 % gesenkt, wenn das Mittel in einer Einzeldosisstudie zusammen mit Sevelamerhydrochlorid gegeben wurde. Aus diesem Grund sollte Sevelamercarbonat nicht gleichzeitig mit Ciprofloxacin eingenommen werden.

Ciclosporin, Mycophenolatmofetil und Tacrolimus bei transplantierten Patienten

Bei transplantierten Patienten wurden reduzierte Ciclosporin-, Mycophenolatmofetil- und Tacrolimus-Werte ohne klinische Folgeerscheinungen (z. B. Abstoßung des Transplantats) berichtet, wenn diese Arzneimittel zusammen mit Sevelamerhydrochlorid gegeben wurden. Die Möglichkeit einer Wechselwirkung kann nicht ausgeschlossen werden. Eine engmaschige Überwachung der Blutkonzentration von Ciclosporin, Mycophenolatmofetil und Tacrolimus sollte im Verlauf der Anwendung der Kombination und nach deren Absetzen in Erwägung gezogen werden.

Levothyroxin

Bei Patienten, die gleichzeitig mit Sevelamerhydrochlorid, das den gleichen wirksamen Bestandteil wie Sevelamercarbonat enthält, und Levothyroxin therapiert wurden, wurden sehr seltene Fälle von Hypothyreoidismus berichtet. Es wird daher empfohlen, bei Patienten, die Sevelamercarbonat und Levothyroxin erhalten, den TSH-Spiegel (Thyroidea stimulierendes Hormon) engmaschiger zu überwachen.

Antiarrhythmika und Antiepileptika

Patienten, die Antiarrhythmika zur Behandlung von Arrhythmien und Antiepileptika zur Behandlung von epileptischen Anfällen einnehmen, wurden von der Teilnahme an klinischen Studien ausgeschlossen. Daher kann eine mögliche Resorptionsminderung nicht ausgeschlossen werden. Die Einnahme eines Antiarrhythmikums sollte mindestens eine Stunde vor bzw. drei Stunden nach *Sevelamercarbonat-ratiopharm*® erfolgen, und eine Überwachung der Blutspiegel kann in Betracht gezogen werden.

Protonenpumpeninhibitoren

Aus den Erfahrungen nach der Markteinführung wurden sehr seltene Fälle von erhöhten Phosphatspiegeln bei Patienten berichtet, die Protonenpumpeninhibitoren zusammen mit Sevelamercarbonat genommen haben. Eine Verordnung von Protonenpumpeninhibitoren bei Patienten, die gleichzeitig Sevelamercarbonat erhalten, sollte mit Vorsicht erfolgen. Der Serumphosphat Spiegel sollte überwacht und die *Sevelamercarbonat-ratiopharm*® -Dosis dementsprechend angepasst werden.

Bioverfügbarkeit

Sevelamercarbonat wird nicht resorbiert und kann die Bioverfügbarkeit anderer Arzneimittel beeinflussen. In Fällen, wo bei der Gabe eines Arzneimittels eine Reduktion der Bioverfügbarkeit eine klinisch signifikante Wirkung auf die Sicherheit oder Wirksamkeit haben könnte, sollte dieses Arzneimittel mindestens eine Stunde vor bzw. drei Stunden nach Sevelamercarbonat gegeben oder eine Überwachung der Blutspiegel durch den behandelnden Arzt erwogen werden.

Digoxin, Warfarin, Enalapril oder Metoprolol

In Wechselwirkungsstudien an gesunden Probanden wurde gezeigt, dass Sevelamerhydrochlorid, das den gleichen wirksamen Bestandteil wie Sevelamercarbonat enthält, keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Digoxin, Warfarin, Enalapril oder Metoprolol hat.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Sevelamer bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben einen gewissen Grad an Reproduktionstoxizität gezeigt, wenn Sevelamer Ratten in hohen Dosen gegeben wurde (siehe Abschnitt 5.3). Darüber hinaus wurde nachgewiesen, dass die Resorption mehrerer Vitamine, einschließlich Folsäure, durch Sevelamer gesenkt wurde (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Sevelamercarbonat sollte nur dann Schwangeren gegeben werden, wenn ein eindeutiger Bedarf besteht und sowohl für die Mutter als auch für den Fetus eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Analyse durchgeführt wurde.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Sevelamer/Metabolite in die Muttermilch übergehen. Die Tatsache, dass Sevelamer nicht resorbierbar ist, deutet darauf hin, dass eine Ausscheidung von Sevelamer in die Muttermilch unwahrscheinlich ist. Für die Entscheidung, ob weiter gestillt werden kann oder das Stillen zu unterbrechen ist bzw. die Therapie mit Sevelamercarbonat fortgesetzt oder ausgesetzt werden sollte, müssen der Nutzen des Stillens für das Kind sowie der Nutzen der Sevelamercarbonat-Behandlung für die Frau gegeneinander abgewogen werden.

Fertilität

Über die Auswirkungen von Sevelamer auf die menschliche Fertilität liegen keine Daten vor. Tierexperimentelle Studien an männlichen oder weiblichen Ratten haben gezeigt, dass Sevelamer nach Expositionen, die ausgehend von einem Vergleich der relativen KOF als Dosisäquivalent beim Menschen dem Doppelten der maximalen Dosis bei klinischen Versuchen von 13 g/Tag entsprechen, nicht zu einer Beeinträchtigung der Fertilität führte.

Sevelamercarbonat-ratiopharm[®] 800 mg Filmtabletten

ratiopharm

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen ($\geq 5\%$ der Patienten) lassen sich alle in die Systemorganklasse der Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts einordnen. Die meisten dieser Nebenwirkungen waren von leichtem bis mäßigem Schweregrad.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Sevelamer (entweder als Carbonat- oder als Hydrochloridsalz) wurde in zahlreichen klinischen Studien mit Beteiligung von insgesamt 969 Hämodialysepatienten und einer Behandlungsdauer zwischen 4 und 50 Wochen (724 mit Sevelamerhydrochlorid und 245 mit Sevelamercarbonat behandelte Patienten), 97 Peritonealdialyse-Patienten mit einer Behandlungsdauer von 12 Wochen (alle mit Sevelamerhydrochlorid behandelt) und 128 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, die nicht hämodialytisch behandelt wurden, und einer Behandlungsdauer zwischen 8 und 12 Wochen (79 mit Sevelamerhydrochlorid und 49 mit Sevelamercarbonat behandelte Patienten) untersucht.

Nebenwirkungen, die während der Durchführung von klinischen Prüfungen auftraten, oder Spontanberichte aus Erfahrungen nach der Markteinführung werden in der nachfolgenden Tabelle 1 nach ihrer Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeit der Berichte wird wie folgt klassifiziert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

MedDRA-Systemorganklassen	Sehr häufig	Häufig	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit*	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen im Oberbauch, Obstipation	Diarrhö, Dyspepsie, Flatulenz, Abdominalschmerz		Darmobstruktion, Ileus/Subileus, Darmperforation ¹ , Gastrointestinalblutung ^{*1} , intestinale Ulzeration ^{*1} , gastrointestinale Nekrose ^{*1} , Kolitis ^{*1} , Raumforderung im Intestinum ^{*1}
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				Pruritus, Ausschlag
Untersuchungen				Intestinale Kristallablagerung ^{*1}

*Erfahrungen nach der Markteinführung

¹Siehe Warnhinweis bezüglich entzündlicher gastrointestinaler Erkrankungen in Abschnitt 4.4.

Kinder und Jugendliche

Im Allgemeinen ist das Sicherheitsprofil einer Anwendung bei Kindern und Jugendlichen (im Alter von 6-18 Jahren) vergleichbar mit dem Sicherheitsprofil bei Erwachsenen.

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Sevelamerhydrochlorid, das den gleichen wirksamen Bestandteil wie Sevelamercarbonat enthält, wurde gesunden Probanden in Dosen von bis zu 14 Gramm pro Tag über einen Zeitraum von acht Tagen gegeben. Nebenwirkungen wurden nicht festgestellt. Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz lag die untersuchte tägliche durchschnittliche Maximaldosis bei 14,4 Gramm Sevelamercarbonat, das als Einzeldosis pro Tag gegeben wurde.

Die Symptome im Fall einer Überdosierung ähneln den in Abschnitt 4.8 aufgeführten Nebenwirkungen; vor allem schließen sie Obstipation und andere bekannte Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts ein.

Eine angemessene symptomatische Behandlung sollte erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Alle übrigen therapeutischen Mittel, Mittel zur Behandlung der Hyperkaliämie und Hyperphosphatämie, ATC-Code: V03AE02.

Wirkmechanismus

Sevelamercarbonat-ratiopharm[®] enthält Sevelamer, ein nicht resorbierbares, phosphatbindendes vernetztes Polymer, das weder Metall noch Calcium enthält. Sevelamer enthält zahlreiche Aminogruppen, die jeweils durch ein Kohlenstoffatom vom Polymer-Rückgrat getrennt sind, und im Magen protoniert werden. Diese protonierten Amine binden negativ geladene Ionen wie z. B. im Darm befindliches Phosphat aus der Nahrung.

Pharmakodynamische Wirkungen

Über die Bindung von Phosphat im Gastrointestinaltrakt und die Senkung der Resorption reduziert Sevelamer den Serumphosphat Spiegel. Während der Gabe von Phosphatbindern ist immer eine regelmäßige Überwachung des Serumphosphat Spiegels erforderlich.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In zwei randomisierten klinischen Cross-over-Studien konnte gezeigt werden, dass Sevelamercarbonat in Tabletten- und Pulverformulierungen bei dreimal täglicher Anwendung Sevelamerhydrochlorid therapeutisch äquivalent ist und deshalb geeignet ist, den Serumphosphat Spiegel von Hämodialysepatienten mit chronischer Niereninsuffizienz zu senken.

In der ersten Studie konnte gezeigt werden, dass bei 79 Hämodialysepatienten, die über zwei randomisierte achtwöchige Behandlungsperioden (die mittleren zeitgewichteten Serumphosphatwerte lagen für Sevelamercarbonat wie für Sevelamerhydrochlorid bei $1,5 \pm 0,3$ mmol/l) behandelt wurden, die Wirkung von dreimal täglich Sevelamercarbonat (als Tablette) der Wirkung von dreimal täglich Sevelamerhydrochlorid in Tablettenform entsprach. In der zweiten Studie wurde nachgewiesen, dass bei 31 Hämodialysepatienten mit Hyperphosphatämie (definiert als Serumphosphatwerte von $> 1,78$ mmol/l), die über zwei randomisierte vierwöchige Behandlungsperioden (die mittleren zeitgewichteten Serumphosphatwerte lagen für Sevelamercarbonat in Pulverform bei $1,6 \pm 0,5$ mmol/l und für Sevelamerhydrochlorid in Tablettenform bei $1,7 \pm 0,4$ mmol/l) behandelt wurden, die Wirkung von dreimal täglich Sevelamercarbonat in Pulverform der Wirkung von dreimal täglich Sevelamerhydrochlorid in Tablettenform entsprach.

In den klinischen Studien mit Hämodialysepatienten hatte Sevelamer allein keine durchgängige und klinisch signifikante Wirkung auf das iPTH. In einer 12-wöchigen Studie mit Peritonealdialysepatienten wurde allerdings eine ähnliche Reduktion der iPTH-Werte beobachtet wie bei Patienten, die Calciumacetat erhielten. Sevelamercarbonat sollte bei Patienten mit sekundärem Hyperparathyreoidismus im Rahmen einer mehrteiligen Therapie verwendet werden, die zur Senkung des iPTH-Spiegels Calciumpräparate, 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ oder einen Analogstoff desselben enthalten könnte.

In *In-vitro*- und *In-vivo*-Tierversuchen wurde nachgewiesen, dass Sevelamer Gallensäuren bindet. Die Gallensäurebindung durch Ionenaustauscharze ist ein anerkanntes Verfahren zur Senkung des Cholesterinspiegels im Blut. In klinischen Studien mit Sevelamer sanken sowohl der mittlere Gesamtcholesterinspiegel als auch das LDL-Cholesterin um 15 – 39 %. Die Reduktion der Cholesterinwerte wurde nach zweiwöchiger Behandlung beobachtet und kann mit einer Langzeitbehandlung aufrechterhalten werden. Die Werte von Triglyzeriden, HDL-Cholesterin und Albumin zeigten keine Veränderungen nach der Sevelamerbehandlung.

Da Gallensäuren durch Sevelamer gebunden werden, kann Sevelamer die Resorption von fettlöslichen Vitaminen wie A, D, E und K stören.

Sevelamercarbonat-ratiopharm® 800 mg Filmtabletten

ratiopharm

Sevelamer enthält kein Calcium und senkt die Inzidenz hyperkalzämischer Episoden im Vergleich zu Patienten, die ausschließlich calciumbasierte Phosphatbinder erhalten. Die Wirkungen von Sevelamer auf Phosphat und Calcium wurden während des gesamten Verlaufs einer Studie mit einjähriger Nachbeobachtung nachweislich aufrechterhalten. Diese Informationen stammen aus Studien, in denen Sevelamerhydrochlorid verwendet wurde.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sevelamercarbonat bei hyperphosphatämischen Kindern und Jugendlichen mit chronischer Niereninsuffizienz wurden in einer Multicenter-Studie mit zweiwöchiger, randomisierter, Placebo-kontrollierter Phase unter gleichbleibender Dosis (*fixed dose period* [FDP]), gefolgt von einer sechsmonatigen, einarmigen, *open-label* Phase unter Doseinstellung (*dose titration period* [DTP]) untersucht. Insgesamt 101 Patienten (im Alter von 6 bis 18 Jahren mit einer KOF im Bereich von 0,8 m² bis 2,4 m²) wurden innerhalb der Studie randomisiert. In der zweiwöchigen FDP erhielten 49 Patienten Sevelamercarbonat und 51 Patienten Placebo. Danach erhielten während der 26-wöchigen DTP alle Patienten Sevelamercarbonat. Die Studie erreichte ihren primären Endpunkt, d. h. eine Reduktion der Serumphosphatspiegel durch Sevelamercarbonat um eine KQ mittlere Differenz von -0,90 mg/dl gegenüber Placebo, sowie die sekundären Wirksamkeits-Endpunkte. Bei Kindern und Jugendlichen mit sekundärer Hyperphosphatämie infolge einer chronischen Niereninsuffizienz führte Sevelamercarbonat in der zweiwöchigen FDP zu einer signifikanten Reduktion der Serumphosphatspiegel gegenüber Placebo. Der Behandlungserfolg wurde bei Kindern und Jugendlichen aufrechterhalten, die in der sechsmonatigen *open-label* DTP Sevelamercarbonat erhielten. 27 % der Kinder und Jugendlichen erreichten die in ihrem Alter angemessenen Serumphosphatspiegel am Behandlungsende. Die entsprechenden Werte betragen 23 % bzw. 15 % in der jeweiligen Subgruppe der Patienten unter Hämo- bzw. Peritonealdialyse. Der Behandlungserfolg während der zweiwöchigen FDP wurde nicht durch die KOF beeinflusst; im Gegensatz hierzu wurde bei Kindern und Jugendlichen, auf die das Einschlusskriterium eines Phosphatspiegels < 7,0 mg/dl zutraf, kein Ansprechen auf die Behandlung beobachtet. Die meisten Nebenwirkungen, die mit Sevelamercarbonat in Zusammenhang standen oder bei denen ein Zusammenhang als möglich betrachtet wurde, betrafen den Gastrointestinaltrakt. Während der Studie wurden in Zusammenhang mit der Anwendung von Sevelamercarbonat keine neuen Risiken oder sicherheitsbezogenen Signale identifiziert.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Mit Sevelamercarbonat wurden keine pharmakokinetischen Studien durchgeführt. Sevelamerhydrochlorid, das den gleichen wirksamen Bestandteil wie Sevelamercarbonat enthält, wird nicht aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Dies wurde durch eine Resorptionsstudie an gesunden Probanden bestätigt.

In einer einjährigen klinischen Studie wurden keine Hinweise auf eine Sevelamer-Kumulation festgestellt. Dennoch kann eine potentielle Resorption und Kumulation von Sevelamer im Verlauf einer langfristigen chronischen Behandlung (> 1 Jahr) nicht völlig ausgeschlossen werden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Karzinogenitätsstudien wurden mit oraler Gabe von Sevelamerhydrochlorid an Mäusen (Dosen bis zu 9 g/kg/Tag) und Ratten (0,3, 1 oder 3 g/kg/Tag) durchgeführt. In der hochdosierten Gruppe (Äquivalentdosis beim Menschen das Doppelte der in klinischen Studien verwendeten Höchstdosis von 14,4 g) wurde bei männlichen Ratten eine erhöhte Inzidenz eines Übergangsepithelpapilloms der Harnblase beobachtet. An Mäusen wurde keine erhöhte Tumorfrequenz festgestellt (Äquivalentdosis beim Menschen das Dreifache der Maximaldosis bei klinischen Studien).

In einer zytogenetischen *In-vitro*-Studie an Säugetierzellen mit metabolischer Aktivierung führte Sevelamerhydrochlorid zu einem statistisch signifikanten Anstieg der Anzahl der strukturellen Chromosomenaberrationen. Im Ames-Test zur Identifizierung bakterieller Mutationen erwies sich Sevelamerhydrochlorid als nicht mutagen.

Bei Ratten und Hunden senkte Sevelamer die Resorption der fettlöslichen Vitamine D, E und K (Koagulationsfaktoren) und von Folsäure.

Bei Feten weiblicher Ratten, die mittel- und hochdosiertes Sevelamer (Äquivalentdosis beim Menschen niedriger als die in klinischen Studien verwendete Höchstdosis von 14,4 g) erhielten, wurden an mehreren Stellen skeletale Ossifikationsdefizite festgestellt. Dabei kann es sich um Sekundäreffekte bei Vitamin-D-Mangel handeln.

Bei trächtigen Kaninchen, die während der Organogenese orale Dosen von Sevelamerhydrochlorid erhielten, trat in der hochdosierten Gruppe (Äquivalentdosis beim Menschen das Doppelte der Maximaldosis bei klinischen Studien) eine Steigerung der Frühresorption auf.

In einer Fütterungsstudie, in der weibliche Ratten von 14 Tagen vor der Paarung bis zur Trächtigkeit, und Männchen 28 Tage lang vor der Paarung behandelt wurden, wurde keine Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit männlicher oder weiblicher Ratten durch Sevelamerhydrochlorid festgestellt. In dieser Studie lag die höchste Dosis bei 4,5 g/kg/Tag (Äquivalentdosis beim Menschen das Zweifache der Maximaldosis bei klinischen Studien von 13 g/Tag, ausgehend von einem Vergleich der relativen KOF).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat

Hochdisperses Siliciumdioxid

Zinkstearat (Ph.Eur.)

Filmüberzug

Hypromellose

Glycerol(mono/di)acetatmonoalkanoat (C₁₆-C₁₈)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Flaschen mit einem Schraubdeckel aus Polypropylen (mit und ohne kindergesicherten Verschluss) mit und ohne Umkarton.

Die HDPE-Flaschen enthalten ein Trockenmittel.

Packungen mit 30, 50 oder 180 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH

Graf-Arco-Str. 3

89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

88856.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 5. Juni 2014

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 29. März 2019

Sevelamercarbonat-ratiopharm[®] 800 mg Filmtabletten

ratiopharm

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2021

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig