

1. Bezeichnung des Arzneimittels

Sevelamercarbonat STADA® 800 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede Filmtablette 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

Ovale, weiße bis fast weiße Filmtabletten (20 mm x 7 mm) ohne Kerbe. Die Tabletten enthalten die Prägung „SVL“ auf einer Seite.

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

Sevelamercarbonat ist indiziert zur Behandlung von Hyperphosphatämie bei erwachsenen Hämodialyse- oder Peritonealdialysepatienten.

Sevelamercarbonat ist ebenfalls angezeigt zur Behandlung von Hyperphosphatämie bei nicht hämodialytisch behandelten erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und Serumphosphorspiegeln von $\geq 1,78$ mmol/l.

Sevelamercarbonat sollte im Rahmen einer mehrteiligen Therapie verwendet werden, die Calciumzusätze, 1,25-Dihydroxvitamin 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 ist 2,4 g oder 4,8 g pro Tag in Abhängigkeit vom klinischen Bedarf und dem individuellen Phosphorspiegel. Sevelamercarbonat muss 3-mal täglich mit den Mahlzeiten eingenommen werden.

Serumphosphat Spiegel 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 je nach Gebrauchsinformation

Patienten, die bereits mit Phosphatbindern (Sevelamerhydrochlorid oder calciumbasiert) behandelt wurden, sollte Sevelamercarbonat grammweise gegeben werden. Zur Gewährleistung einer optimalen täglichen Dosis sollte der Serumphosphorspiegel engmaschig überwacht werden.

Titration und Erhaltung

Der Serumphosphorspiegel 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 Serumphosphorspiegel erzielt wird. Danach muss der Serumphosphorspiegel regelmäßig überwacht werden.

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

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sevelamercarbonat bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tabletten sollten ganz geschluckt und vor der Einnahme nicht zerdrückt, zerkaut oder in Teile zerbrochen 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 Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Sevelamercarbonat bei nicht-hämodialytisch behandelten Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz, die einen Serumphosphorwert $< 1,78$ mmol/l aufweisen, ist nicht nachgewiesen. Deshalb wird Sevelamercarbonat zur Anwendung bei diesen Patienten zurzeit nicht empfohlen.

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Sevelamercarbonat wurde bei Patienten mit den folgenden Erkrankungen nicht festgestellt:

- 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 die Anwendung von Sevelamercarbonat nur mit großer Vorsicht 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 sorgfältig überwacht werden. Kommt es bei Pa-

tienten zu schwerer Obstipation oder gastrointestinalen Symptomen, sollte eine erneute Abwägung der Behandlung mit Sevelamercarbonat erfolgen.

Fettlösliche Vitamine

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz können abhängig vom Diätplan und 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 Serumvitamin A-, D-, E- und K-Spiegel erfolgen. Es wird empfohlen, je nach Bedarf Vitaminergänzungsmittel zu geben. Es wird empfohlen, nicht dialytisch behandelten Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz Vitamin D-Ergänzungsmittel zu geben (täglich ca. 400 IU natives Vitamin D); dies kann als Teil eines Multivitamin-Präparats zusätzlich zur Sevelamercarbonat-Dosis, jedoch zeitlich voneinander getrennt, gegeben werden. Bei Patienten unter Peritonealdialyse wird eine zusätzliche Überwachung der fettlöslichen Vitamine und von Folsäure empfohlen, da bei diesen Patienten die Vitamin A-, D-, E- und K-Spiegel nicht in einer klinischen Studie bestimmt wurden.

Folatmangel

Die derzeit vorliegenden Daten reichen nicht aus, um bei langfristiger Behandlung mit Sevelamercarbonat einen möglichen Folatmangel auszuschließen.

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 natürliches Calciumpräparate 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 Serumcarbonat-Spiegels 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-Tabletten berichtet. Dabei handelte es sich in vielen dieser Fällen um Patienten mit zusätzlichen Erkrankungen, zu denen auch Schluckbeschwerden oder Erkrankungen

der Speiseröhre gehören. Patienten mit Schluckbeschwerden sollten bei der Einnahme von Sevelamercarbonat-Tabletten besonders vorsichtig sein. 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).

Langfristige chronische Behandlung

In einer einjährigen klinischen Studie wurden keine Hinweise auf eine Sevelamer-Kumulation festgestellt. Dennoch kann eine potenzielle Resorption und Kumulation von Sevelamer im Verlauf einer langfristigen chronischen Behandlung (>1 Jahr) nicht völlig ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 5.2).

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-Dihydroxvitamin D₃ oder einen Analogstoff desselben enthalten könnte.

Entzündliche gastrointestinale Erkrankungen

In der Literatur wurden Fälle von schwerwiegenden entzündlichen Erkrankungen verschiedener Abschnitte des Gastrointestinaltrakts in Verbindung mit Sevelamerkristallen berichtet (einschließlich schwerwiegender Komplikationen wie Blutung, Perforation, Ulzeration, Nekrose, Kolitis, ...). Eine Kausalität zwischen Sevelamerkristallen und der Entwicklung solcher Erkrankungen konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Kommt es bei Patienten zu schweren gastrointestinalen Symptomen, sollte eine erneute Abwägung der Behandlung mit Sevelamercarbonat erfolgen.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Sevelamercarbonat STADA® nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Dialyse

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien mit Dialysepatienten durchgeführt.

Ciprofloxacin

In Wechselwirkungsstudien an gesunden freiwilligen 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 (d.h. 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, den TSH-Spiegel (Thyroidea stimulierendes Hormon) bei den Patienten, die Sevelamercarbonat und Levothyroxin erhalten, eng 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. Vorsicht ist geboten, wenn Sevelamercarbonat Patienten verschrieben wird, die derartige Arzneimittel einnehmen.

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.

Protonenpumpeninhibitoren

Aus den Erfahrungen nach der Markteinführung wurden sehr seltene Fälle von erhöhten Phosphatspiegeln bei Patienten berichtet, die Protonenpumpeninhibitoren zusammen mit Sevelamercarbonat genommen haben.

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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine oder eine begrenzte Anzahl Daten über die 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 potenzielle 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 worden ist.

Stillzeit

Es ist unbekannt, ob Sevelamer/Metaboliten in die Muttermilch ausgeschieden werden. 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 abgebrochen werden muss, bzw. die Therapie mit Sevelamercarbonat fortgesetzt oder abgesetzt 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 Körperoberfläche als Dosisäquivalent beim Menschen dem Doppelten der maximalen Dosis bei klinischen Versuchen von 13 g/Tag entsprechend, nicht zu einer Beeinträchtigung der Fertilität führte.

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 (≥ 5% der Patienten) lassen sich alle in die Systemorgan-Kategorie 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 von 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.

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
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes				Pruritus, Ausschlag

* Erfahrungen nach der Markteinführung

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

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 freiwilligen 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.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel zur Behandlung von Hyperphosphatämie.
ATC-Code: V03A E02.

Sevelamercarbonat STADA® 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. Über die Bindung von Phosphat im Magen-Darm-Trakt und die Senkung der

Resorption reduziert Sevelamer den Serumphosphorspiegel. Während der Gabe von Phosphatbindern ist immer eine regelmäßige Überwachung des Serumphosphorspiegels erforderlich.

In zwei randomisierten klinischen Cross-over-Studien konnte gezeigt werden, dass Sevelamercarbonat in Tabletten- und Pulverformulierungen bei 3-mal täglicher Anwendung Sevelamerhydrochlorid therapeutisch äquivalent ist und deshalb geeignet ist, den Serumphosphorspiegel von Hämodialysepatienten mit chronischer Nierenerkrankung zu senken.

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

In den klinischen Studien mit Hämodialysepatienten zeigte Sevelamer allein keine durchgängige und klinisch signifikante Wirkung auf das intakte Parathormon (iPTH) im Serum. 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 der Werte des intakten Parathormons (iPTH) Calciumpräparate, 1,25-Dihydroxvitamin 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 Gesamt-

cholesterinspiegel als auch LDL-Cholesterin um 15–39%. Die Reduktion der Cholesterinwerte wurde nach einer zweiwöchigen Behandlung beobachtet und kann mit einer Langzeitbehandlung beibehalten werden. Die Werte von Triglyceriden, HDL-Cholesterin und Albumin zeigten keine Veränderungen nach der Behandlung mit Sevelamer.

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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 maximalen Dosis bei klinischen Versuchen 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 bakte-

rieller 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 Maximaldosis bei klinischen Studien 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 für 28 Tage 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 Körperoberfläche).

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern: Lactose-Monohydrat, Hochdisperses Silicumdioxid, Zinkstearat (Ph.Eur.).
Filmüberzug: Diacetylierte Monoglyceride, Hypromellose.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE Flasche mit Trocknungsmittel und einem Schraubverschluss aus Polypropylen. Trocknungsmittel nicht aus der Flasche entfernen.

Originalpackung mit 50 und 180 Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

STADApHarm GmbH
Stadastraße 2 – 18
61118 Bad Vilbel
Telefon: 06101 603-0
Telefax: 06101 603-259
Internet: www.stada.de

8. Zulassungsnummer

88858.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung

Datum der Erteilung der Zulassung:
05.06.2014

10. Stand der Information

Oktober 2016

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin