Sevelamercarbonat HEXAL® 2,4 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS
Sevelamercarbonat HEXAL 2,4 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG
Jeder Beutel enthält 2,4 g Sevelamercarbonat.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:
Jeder Beutel enthält 17 Mikrogramm Benzylalkohol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM
Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Gebrochen-weißes bis gelbes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Sevelamercarbonat HEXAL ist indiziert zur Behandlung von Hyperphosphatämie bei erwachsenen Patienten, die eine Hämodialyse oder eine Peritonealdialyse erhalten.

Sevelamercarbonat HEXAL ist ebenfalls angezeigt zur Behandlung von Hyperphosphatämie bei nicht hämodialytisch behandelten erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und Serumphosphatspiegeln von ≥ 1,78 mmol/l.

Sevelamercarbonat HEXAL ist angezeigt zur Behandlung von Hyperphosphatämie bei Patienten im Kindes- und Jugendalter (> 6 Jahre sowie mit einer Körperoberfläche [KOF] von > 0,75 m^2) mit chronischer Niereninsuffizienz.

Sevelamercarbonat HEXAL sollte im Rahmen einer mehrteiligen Therapie verwendet werden, die Calciumzusätze und 1,25-Dihydroxyvitamin D_3 oder eines seiner Analoga zur Kontrolle der Entwicklung von renal bedingter Knochenerkrankung enthalten könnte.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Anfangsdosis
Die empfohlene Anfangsdosis Sevelamercarbonat beträgt entsprechend nachfolgender Tabelle in Abhängigkeit vom klinischen Bedarf und dem Serumphosphatspiegel 2,4 g oder 4,8 g pro Tag. Sevelamercarbonat HEXAL muss 3-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“

Kinder und Jugendliche (> 6 Jahre sowie mit einer KOF von > 0,75 m^2)
Die empfohlene Anfangsdosis Sevelamercarbonat für Kinder liegt zwischen 2,4 g und 4,8 g pro Tag, basierend auf der KOF-Kategorie des Patienten. Sevelamercarbonat HEXAL muss 3-mal täglich mit einer Mahlzeit oder Zwischenmahlzeit eingenommen werden.

KOF (m2)	Tägliche Sevelamercarbonat-Gesamtdosis, einzunehmen über 3 Mahlzeiten/Zwischenmahlzeiten pro Tag
> 0,75 bis < 1,2	2,4 g**
≥ 1,2	4,8 g**

** mit anschließender Titration gemäß Anweisung

Patienten, die bereits mit Phosphatbindern (Sevelamerhydrochlorid oder calciumbasiert) behandelt wurden, sollten auf Sevelamercarbonat HEXAL auf entsprechender Grammbasis eingestellt und der Serumphosphatspiegel überwacht werden, um die optimale tägliche Dosis zu gewährleisten.

Titration und Erhaltungsdosis
Der Serumphosphatspiegel muss überwacht und die Sevelamercarbonat-Dosis mit 0,8 g 3-mal 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.

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.

Kinder und Jugendliche (> 6 Jahre sowie mit einer KOF von > 0,75 m^2
Bei Kindern und Jugendlichen muss der Serumphosphatspiegel überwacht und die Sevelamercarbonat-Dosis abhängig von der KOF des Patienten 3-mal täglich alle 2-4 Wochen schrittweise titriert werden, bis ein akzeptabler Serumphosphatspiegel erreicht wird. Danach muss der Serumphosphatspiegel regelmässig überwacht werden.

Dosierung für Kinder und Jugendliche basierend auf der KOF (m^2)

KOF (m^2)	Anfangsdosis	Schrittweise Erhöhung/Verminderung
> 0,75 bis < 1,2	0,8 g 3-mal täglich	Schrittweise Erhöhung/Verminderung um 0,4 g 3-mal täglich
≥ 1,2	1,6 g 3-mal täglich	Schrittweise Erhöhung/Verminderung um 0,8 g 3-mal täglich

Patienten, die Sevelamercarbonat HEXAL einnehmen, sollten ihren vorgeschriebenen Ernährungsplan einhalten.

Spezielle Populationen
Ältere Patienten
Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Eingeschränkte Leberfunktion
Es wurden keine Studien mit Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion durchgeführt.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sevelamercarbonat HEXAL bei Kindern unter 6 Jahren oder bei Kindern mit einer KOF unter 0,75 m^2 sind nicht erwiesen. Es stehen keine Daten zur Verfügung.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sevelamercarbonat HEXAL bei Kindern über 6 Jahren oder bei Kindern mit einer KOF über 0,75 m^2 sind erwiesen. Die derzeit verfügbaren Daten werden in Abschnitt 5.1 beschrieben.

Bei Kindern und Jugendlichen sollte eine Suspension zum Einnehmen angewendet werden, da in dieser Population Tabletten als Darreichungsform nicht geeignet sind.

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.

Jeder Beutel mit 2,4 g Pulver ist vor der Einnahme in 60 ml Wasser zu dispergieren (siehe Abschnitt 6.6). Die Suspension sollte innerhalb von 30 Minuten nach Zubereitung getrunken werden. Sevelamercarbonat HEXAL muss mit einer Mahlzeit und darf nicht auf leeren Magen eingenommen werden.

Zum Erreichen der korrekten Dosis kann das Pulver eines 2,4 g-Beutels Sevelamercarbonat HEXAL geteilt werden. Das Sevelamercarbonat HEXAL-Pulver kann mit einer Dosierhilfe oder einem Messlöffel nach Volumen (ml) abgemessen werden. Detaillierte Anweisungen sind in der Packungsbeilage aufgeführt.

Dosis Sevelamercarbonat	**Volumen**
0,4 g (400 mg)	1,0 ml
0,8 g (800 mg)	2,0 ml
1,2 g (1200 mg)	3,0 ml
1,6 g (1600 mg)	4,0 ml

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 HEXAL bei nicht hämodialytisch behandelten Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz, die einen Serumphosphatwert < 1,78 mmol/l aufweisen, sind nicht erwiesen. Deshalb wird Sevelamercarbonat HEXAL zur Anwendung bei diesen Patienten zurzeit nicht empfohlen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sevelamercarbonat HEXAL sind bei Patienten mit den folgenden Erkrankungen nicht erwiesen:
- Dysphagie
- Schluckstörungen
- schwerwiegende gastrointestinale Motilitätsstörungen, einschließlich unbehandelter oder schwerer Gastroparese, Retention des Mageninhalts und abnormen oder unregelmäßigen Stuhlgangs
- aktive entzündliche Darmerkrankung
- große Magen-Darm-Trakt-Operationen

Die Behandlung dieser Patienten mit Sevelamercarbonat HEXAL sollte erst nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Bewertung eingeleitet werden. Wenn die Therapie eingeleitet wird, sollten Patienten, die an diesen Erkrankungen leiden, überwacht werden. Bei Patienten, die an schwerer Obstipation oder anderen schweren gastrointestinalen Symptomen leiden, sollte die Behandlung mit Sevelamercarbonat HEXAL erneut beurteilt werden.

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

Fettlösliche Vitamine und Folatmangel
Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz können, abhängig von 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 HEXAL gebunden werden. Bei Patienten, die keine Vitaminergänzungsmittel einnehmen, jedoch Sevelamer bekommen, sollte eine regelmäßige Bestimmung der Serum-Vitamin-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 IE natives Vitamin D). Dies kann als Teil eines Multivitaminpräparates zusätzlich zur Sevelamercarbonat HEXAL-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.

Die derzeit vorliegenden Daten reichen nicht aus, um bei langfristiger Behandlung mit Sevelamercarbonat HEXAL einen möglichen Folatmangel auszuschließen. Bei Patienten, die keine zusätzliche Folsäure, sondern nur Sevelamer einnehmen, sollte der Folatspiegel regelmäßig überprüft werden.

Hypokalzämie/Hyperkalzämie
Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz können eine Hypokalzämie oder Hyperkalzämie entwickeln. Sevelamercarbonat HEXAL enthält kein Calcium. Aus diesem Grund sollte der Serumcalciumspiegel regelmäßig überwacht und bei Bedarf ergänzend ein Calciumpräparat gegeben werden.

Metabolische Azidose
Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz sind prädisponiert, eine metabolische Azidose zu entwickeln. Im Rahmen der guten klinischen Praxis wird daher die 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 Anzeichen und Symptome einer Peritonitis sofort erkannt und behandelt werden.

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

Hyperparathyreoidismus
Sevelamercarbonat HEXAL ist nicht für die Behandlung von Hyperparathyreoidismus indiziert. Sevelamercarbonat HEXAL sollte bei Patienten mit sekundärem Hyperparathyreoidismus im Rahmen einer Mehrfachtherapie verwendet werden, die zur Senkung des intakten Parathormon (iPTH)-Spiegels Calciumpräparate und 1,25-Dihydroxyvitamin D_3 oder eines seiner Analoga 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 HEXAL erfolgen.

Sevelamercarbonat HEXAL enthält Natrium und Benzylalkohol
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Beutel, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Dieses Arzneimittel enthält 17 µg Benzylalkohol pro Beutel. Benzylalkohol kann allergische Reaktionen hervorrufen. Große Mengen Benzylalkohol sollten wegen des Risikos der Akkumulation und Toxizität (metabolische Azidose) nur mit Vorsicht und wenn absolut nötig angewendet werden, insbesondere bei Personen mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion und in der Schwangerschaft und Stillzeit.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Dialyse
Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen bei Dialysepatienten durchgeführt.

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

Ciclosporin, Mycophenolatmofetil und Tacrolimus bei transplantierten Patienten
Bei Transplantationspatienten wurden reduzierte Ciclosporin-, Mycophenolatmofetil- und Tacrolimuswerte ohne klinische Folgeerscheinungen (z. B. Transplantatabstoßung) beobachtet, wenn diese Arzneimittel zusammen mit

Sevelamerhydrochlorid gegeben wurden. Die Möglichkeit einer Wechselwirkung kann nicht ausgeschlossen werden. Eine engmaschige Überwachung der Konzentration von Ciclosporin, Mycophenolatmofetil und Tacrolimus im Blut 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 selten Fälle von Hypothyreose berichtet. Es wird daher empfohlen, den TSH (Thyroidea-stimulierendes Hormon)-Spiegel bei Patienten, die Sevelamercarbonat und Levothyroxin erhalten, 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 Verringerung der Absorption nicht ausgeschlossen werden. Das Antiarrhythmika sollte mindestens 1 Stunde vor oder 3 Stunden nach Sevelamercarbonat HEXAL eingenommen werden, wobei eine Blutüberwachung in Betracht gezogen werden kann.

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

Protonenpumpeninhibitoren
Aus den Erfahrungen nach Markteinführung wurden sehr selten Fälle von erhöhten Phosphatspiegeln bei Patienten berichtet, die Protonenpumpeninhibitoren zusammen mit Sevelamercarbonat eingenommen haben. Bei der Verschreibung von Protonenpumpeninhibitoren an Patienten, die gleichzeitig mit Sevelamercarbonat HEXAL behandelt werden, ist Vorsicht geboten. Der Phosphat-Serumspiegel sollte überwacht und die Dosierung von Sevelamercarbonat HEXAL entsprechend angepasst werden.

Bioverfügbarkeit
Sevelamercarbonat HEXAL wird nicht resorbiert und kann die Bioverfügbarkeit anderer Arzneimittel beeinflussen. In Fällen, in denen 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 HEXAL 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 von Daten über die Anwendung von Sevelamer bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben einen gewissen Grad an Reproduktionstoxizität gezeigt, wenn Ratten Sevelamer 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 HEXAL sollte Schwangeren nur dann gegeben werden, wenn dies unbedingt erforderlich ist und sowohl für die Mutter als auch für den Fetus eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Analyse durchgeführt wurde.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, 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 zu unterbrechen ist bzw. die Therapie mit Sevelamercarbonat HEXAL fortgesetzt oder ausgesetzt werden sollte, müssen der Nutzen des Stillens für das Kind sowie der Nutzen der Sevelamercarbonat HEXAL-Behandlung für die Frau gegeneinander abgewogen werden.

Fertilität
Über die Auswirkungen von Sevelamer auf die menschliche Fertilität liegen keine Daten vor. Basierend auf einem Vergleich der relativen KOF haben tierexperimentelle Studien gezeigt, dass Sevelamer die Fertilität bei männlichen und weiblichen Ratten nach Expositionen, die bezogen auf eine Äquivalentdosis beim Menschen dem Doppelten der maximalen Dosis bei klinischen Studien von 13 g/Tag entsprechen, nicht beeinträchtigt.

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 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 Hydrochlorid) wurde in zahlreichen klinischen Prüfungen mit Beteiligung von insgesamt 969 Hämodialysepatienten und einer Behandlungsdauer zwischen 4 und 50 Wochen (724 mit Sevelamerhydrochlorid und 245 mit Sevelamercarbonat behandelte Patienten), 97 Peritonealdialysepatienten 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 aus Spontanberichten von Erfahrungen nach Markteinführung stammen, werden in der nachfolgenden Tabelle nach ihrer Häufigkeit aufgeführt.

Die Häufigkeit der Berichte wird wie folgt klassifiziert:
Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten (≥ 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, Abdominalschmerzen		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 Markteinführung
[1] siehe 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 Probanden in Dosierungen von bis zu 14 g/Tag über einen Zeitraum von 8 Tagen gegeben, ohne dass Nebenwirkungen festgestellt wurden. Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz lag die untersuchte durchschnittliche tägliche Maximaldosis bei 14,4 g Sevelamercarbonat, das als Einzeldosis pro Tag gegeben wurde.

Die bei einer Überdosierung beobachteten Symptome ähneln den in Abschnitt 4.8 aufgeführten Nebenwirkungen, darunter hauptsächlich Verstopfung und andere bekannte Magen-Darm-Erkrankungen.

Es sollte eine geeignete symptomatische Behandlung durchgeführt werden.

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 HEXAL enthält Sevelamer, ein nicht resorbierbares, phosphatbindendes, vernetztes Polymer, das weder Metalle noch Calcium enthält. Sevelamer enthält zahlreiche Aminogruppen, die jeweils durch ein Kohlenstoffatom vom Polymergerüst 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 Magen-Darm-Trakt und die Senkung der Resorption reduziert Sevelamer den Serumphosphatspiegel. Während der Gabe von Phosphatbindern ist immer eine regelmäßige Überwachung des Serumphosphatspiegels erforderlich.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
In 2 randomisierten klinischen Cross-over-Studien konnte gezeigt werden, dass Sevelamercarbonat sowohl in Tabletten- als auch in Pulverformulierung bei 3-mal täglicher Gabe therapeutisch äquivalent zu Sevelamerhydrochlorid und damit als wirksam bei der Kontrolle des Serumphosphors bei chronischer Nierenerkrankung in der Hämodialyse ist.

In der ersten Studie konnte gezeigt werden, dass bei 79 Hämodialysepatienten, die über zwei randomisierte 8-wöchige Behandlungsperioden (die mittleren zeitgewichteten Serumphosphatwerte lagen für Sevelamercarbonat wie für Sevelamerhydrochlorid bei 1,5 ± 0,3 mmol/l) behandelt wurden, die Wirkung von 3-mal täglich Sevelamercarbonat-Tabletten der Wirkung von 3-mal täglich Sevelamerhydrochlorid-Tabletten 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 4-wöchige Behandlungsperioden (die mittleren zeitgewichteten Serumphosphatwerte lagen für Sevelamercarbonat in Pulverform bei 1,6 ± 0,5 mmol/l und für Sevelamerhydrochlorid in Tablettenform bei 1,7 ± 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 HEXAL sollte bei Patienten mit sekundärem Hyperparathyreoidismus im Rahmen einer mehrteiligen Therapie verwendet werden, die zur Senkung des intakten Parathormon-Spiegels Calciumzusätze und 1,25-Dihydroxyvitamin D_3 oder eines seiner Analoga enthalten könnte.

In *In-vitro*- und *In-vivo*-Tierversuchen wurde nachgewiesen, dass Sevelamer Gallensäuren bindet. Die Gallensäurebindung durch Ionenaustauscherharze ist ein anerkanntes Verfahren zur Senkung des Cholesterinspiegels im Blut. In klinischen Prüfungen mit Sevelamer sanken sowohl der mittlere Gesamtcholesterinspiegel als auch LDL-Cholesterin um 15–39 %. Die Reduktion der Cholesterinwerte wurde nach einer 2-wöchigen Behandlung beobachtet und wird durch Langzeitbehandlung aufrechterhalten. Die Werte von Triglyceriden, HDL-Cholesterin und Albumin zeigten keine Veränderungen nach der Behandlung mit Sevelamer.

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

Sevelamer enthält kein Calcium und senkt die Inzidenz hyperkalzämischer Episoden im Vergleich zu Patienten, die nur calciumbasierte Phosphatbinder erhalten. Die Wirkungen auf Phosphat und Calcium wurden während des gesamten Verlaufs einer Studie mit einjähriger Verlaufskontrolle 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 (CNI) wurden in einer Multi-Center-Studie mit 2-wöchiger randomisierter placebokontrollierter Phase unter gleichbleibender Dosis (fixed dose period [FDP]), gefolgt von einer 6-monatigen einarmigen *Open-label*-Phase unter Dosiseinstellung (dose titration period [DTP]) untersucht. Insgesamt 101 Patienten (im Alter von 6 bis 18 Jahren mit einer KOF im Bereich von 0,8 m^2 bis 2,4 m^2) wurden innerhalb der Studie randomisiert. In der 2-wöchigen 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 mittlere Differenz (nach KQ-Methode) von -0,90 mg/dl gegenüber Placebo, sowie die sekundären Wirksamkeitsendpunkte. Bei Kindern und Jugendlichen mit sekundärer Hyperphosphatämie infolge einer CNI führte Sevelamercarbonat in der 2-wöchigen FDP zu einer signifikanten Reduktion der Serumphosphatspiegel gegenüber Placebo. Der Behandlungserfolg wurde bei Kindern und Jugendlichen aufrechterhalten, die in der 6-monatigen *Open-label*-DTP Sevelamercarbonat erhielten. 27 % der Kinder und Jugendlichen erreichten die in ihrem Alter angemessenen Serumphosphatspiegel am Behandlungsende. Die entsprechenden Werte betrugen 23 % bzw. 15 % in der jeweiligen Subgruppe der Patienten unter Hämo- bzw. Peritonealdialyse. Der Behandlungserfolg während der 2-wöchigen 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 Probanden bestätigt.

In einer klinischen Studie über ein Jahr gab es keine Anzeichen für eine Akkumulation von Sevelamer. Die mögliche Resorption und Akkumulation von Sevelamer während einer chronischen Langzeitbehandlung (über ein Jahr) kann jedoch 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 (entsprechend dem Doppelten einer menschlichen Äquivalentdosis von 14,4 g als maximaler Dosis in klinischen Prüfungen) wurde bei männlichen Ratten eine erhöhte Inzidenz eines Übergangsepithelpapilloms der Harnblase beobachtet. An Mäusen wurde keine erhöhte

Tumorhäufigkeit festgestellt (bei dem 3-Fachen einer menschlichen Äquivalentdosis als Maximaldosis in klinischen Prüfungen).

In einem zytogenetischen *In-vitro*-Test 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.

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

Bei Feten weiblicher Ratten, die mittel- und hochdosiertes Sevelamer (bei einer niedrigeren menschlichen Äquivalentdosis als der Maximaldosis von 14,4 g in klinischen Prüfungen) erhielten, wurden an mehreren Stellen skeletale Ossifikationsdefizite festgestellt. Dabei kann es sich um Sekundäreffekte aufgrund Vitamin-D-Mangels handeln.

Bei trächtigen Kaninchen, die während der Organogenese orale Dosen von Sevelamerhydrochlorid per Sonde erhielten, trat in der hochdosierten Gruppe (entsprechend dem Doppelten einer menschlichen Äquivalentdosis als Maximaldosis in klinischen Prüfungen) eine Steigerung der Frühresorption auf.

In einer Fütterungsstudie, in der weibliche Ratten ab 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 (entsprechend dem Doppelten einer menschlichen Äquivalentdosis von 13 g/Tag als Maximaldosis in klinischen Prüfungen, ausgehend von einem Vergleich der relativen KOF).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- mikrokristalline Cellulose
- Carmellose-Natrium (Ph.Eur.)
- Sucralose
- Zitronen-Aroma
- Orangen-Aroma (enthält Benzylalkohol und Natrium)
- Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

Die rekonstituierte Suspension muss innerhalb von 30 Minuten nach Rekonstitution eingenommen werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Beutel aus PET/Aluminium/PE-Folie, verpackt in einen Karton.

Packungsgrößen:
60 oder 90 Beutel

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Das Pulver aus einem Beutel sollte vor der Gabe in 60 ml Wasser dispergiert werden. Die Suspension hat eine blassgelbe Farbe mit Zitronengeschmack.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

95680.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/DATUM DER VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
20. Januar 2017

10. STAND DER INFORMATION

August 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig