1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sevelamercarbonat Mylan 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.
Ovale, weiße bis gebrochen weiße Filmtabletten (ungefähr 20 mm lang und 7 mm breit) ohne Bruchlinie. Die Tabletten haben die Prägung „SVL“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

Sevelamercarbonat Mylan sollte im Rahmen einer mehrteiligen Therapie verwendet werden, die Calciumzusätze, 1,25-Dihydroxyvitamin D 3 oder einen Analogstoff desselben zur Kontrolle von renal bedingten Knochenerkrankungen enthalten könnte.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Anfangsdosis
Die empfohlene Anfangsdosis Sevelamercarbonat ist 2,4 g oder 4,8 g pro Tag in Abhängigkeit vom klinischen Bedarf und dem Serumphosphatspiegel. Sevelamercarbonat Mylan 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, sollten auf Sevelamercarbonat Mylan auf entsprechender Grammbasis eingestellt werden und der Serumphosphatspiegel muss überwacht werden, um die optimale tägliche Dosis zu gewährleisten.

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 ihren vorgeschriebenen Ernährungsplan einhalten.

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 Mylan bei Kindern unter 6 Jahren oder bei Kindern mit einer Körperoberfläche [KOF] unter 0,75 m^2 ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sevelamercarbonat bei Kindern über 6 Jahren und einer KOF > 0,75 m^2 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 im Ganzen geschluckt und vor der Einnahme nicht zerdrückt, zerkaut oder in Teile zerbrochen werden. Sevelamercarbonat Mylan 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 hämodialytisch behandelten Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz, die einen Serumphosphatwert < 1,78 mmol/l aufweisen, ist nicht erwiesen. Deshalb wird es zur Anwendung bei diesen Patienten zurzeit nicht empfohlen.

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

- Dysphagie
- Schluckstörungen
- schwerwiegende gastrointestinale Motilitätsstörungen, einschließlich unbehandelter oder schwerer Gastroparese, Retention des Mageninhalts und abnormem oder unregelmäßigem Stuhlgang
- aktive entzündliche Darmerkrankung
- große Magen-Darm-Trakt-Operationen

Bei diesen Patienten sollte Sevelamercarbonat Mylan 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 Mylan erfolgen.

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 Mylan sorgfältig überwacht werden. Kommt es bei Patienten zu schwerer Obstipation oder anderen schweren gastrointestinalen Symptomen, sollte eine erneute Abwägung der Behandlung 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 in der aufgenommenen Nahrung enthaltene fettlösliche Vitamine durch Sevelamercarbonat 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 IU natives Vitamin D); dies kann als Teil eines Multivitaminpräparats 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.
Die derzeit vorliegenden Daten reichen nicht aus, um bei langfristiger Behandlung 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
Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz können eine Hypokalzämie oder Hyperkalzämie entwickeln. Sevelamercarbonat enthält kein Calcium. Aus diesem Grund sollte der Calciumspiegel im Serum regelmäßig überwacht und bei Bedarf sollte 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 Zeichen und Symptome einer Peritonitis sofort erkannt und behandelt werden.

Schlucken und Schluckbeschwerden
Gelegentlich wurde über Beschwerden beim Schlucken von Sevelamercarbonat Mylan-Tabletten berichtet. Dabei handelte es sich in vielen dieser Fällen um Patienten mit zusätzlichen Erkrankungen, wie Schluckbeschwerden oder Erkrankungen der Speiseröhre. Patienten mit zusätzlichen Erkrankungen sollten sorgfältig bezüglich einer ausreichenden Fähigkeit zu schlucken überwacht werden. Bei solchen Patienten sollte die Einnahme von Sevelamercarbonat Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen empfohlen.

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-Dihydroxyvitamin D_3 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 Mylan erfolgen.

Sonstige Bestandteile
Sevelamercarbonat Mylan Tabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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 enthält, die Bioverfügbarkeit von Ciprofloxacin um ca. 50 %, wenn das Arzneimittel 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, enger 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 Mylan erfolgen, und eine Überwachung der Blutspiegel kann in Betracht gezogen 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.

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 Mylan erhalten, sollte mit Vorsicht erfolgen. Der Serumphosphatspiegel sollte überwacht und die Sevelamercarbonat Mylan-Dosis dementsprechend angepasst werden.

Bioverfügbarkeit
Sevelamercarbonat Mylan 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 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 potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Sevelamercarbonat sollte Schwangeren nur dann gegeben werden, wenn dies eindeutig 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 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.
Basierend auf einem Vergleich der relativen KOF haben tierexperimentelle Studien gezeigt, dass Sevelamer die Fertilität bei männlichen und weiblichen Ratten nach Expositionen, die als Äquivalentdosis beim Menschen der doppelten 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 von Nebenwirkungen
Die Sicherheit von Sevelamer (entweder als Carbonat- oder als Hydrochloridsalz) 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 und 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 nach Häufigkeit aufgelistet. 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, 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]

[1] *Siehe Warnhinweis bezüglich entzündlicher gastrointestinaler Erkrankungen in Abschnitt 4.4.*
** Erfahrung nach Markteinführung*

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: https://www.bfarm.deanzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Sevelamerhydrochlorid, das den gleichen wirksamen Bestandteil wie Sevelamercarbonat enthält, wurde Probanden in Dosen von bis zu 14 g/Tag über einen Zeitraum von acht 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 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: Mittel zur Behandlung der Hyperkaliämie und Hyperphosphatämie, ATC-Code: V03A E02.

Wirkmechanismus
Sevelamercarbonat Mylan enthält Sevelamer, ein nicht resorbierbares, phosphatbindendes vernetztes Polymer, das weder Metall 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 zwei randomisierten klinischen Crossover-Studien konnte gezeigt werden, dass Sevelamercarbonat in Tabletten- und Pulverformulierungen bei dreimal täglicher Anwendung Sevelamerhydrochlorid therapeutisch äquivalent ist und deshalb geeignet ist, den Serumphosphatspiegel 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 Serumphosphatwerte lagen für Sevelamercarbonat wie für Sevelamerhydrochlorid bei 1,5 ± 0,3 mmol/l) behandelt wurden, die Wirkung von dreimal täglich Sevelamercarbonat (Tablette) der Wirkung von dreimal täglich Sevelamerhydrochlorid 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 ± 0,5 mmol/l und für Sevelamerhydrochlorid in Tablettenform bei 1,7 ± 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 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 Mehrfachtherapie verwendet werden, die zur Senkung der Werte des iPTH-Spiegels Calciumzusätze, 1,25-Dihydroxyvitamin D_3 oder ein Analogon desselben enthalten könnte.

In *In-vitro*- und *In-vivo*-Tierversuchen wurde nachgewiesen, dass Sevelamer Gallensäuren bindet. Die Gallensäurebindung durch Ionenaustauschharze ist ein anerkanntes Verfahren zur Senkung des Cholesterinspiegels im Blut. In klinischen Studien mit Sevelamer sanken sowohl der mittlere Gesamtcholesterinspiegel 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 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 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.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Sevelamercarbonat bei hyperphosphatämischen Kindern und Jugendlichen mit chronischer Niereninsuffizienz (CNI) 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 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 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 CNI 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 betrugen 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 Probanden bestätigt.

In einer einjährigen klinischen Studie wurden keine Hinweise auf eine Sevelamerakkumulation festgestellt. Dennoch kann eine potenzielle Resorption und Akkumulation 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 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 Tumorhäufigkeit 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 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 mittels Schlundsonde 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 KOF).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Lactose-Monohydrat
Hochdisperses Siliciumdioxid
Zinkstearat (Ph.Eur.)

Filmüberzug:
Hypromellose (E 464)
Glycerol(mono/di)acetatmonoalkanoat(C_{16}-C_{18})

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 Polypropylenverschluss mit 180, 200 oder 210 Tabletten pro Flasche (mit oder ohne Umkarton).
Bündelpackungen, die zwei Flaschen mit 180, 200 oder 210 Tabletten pro Flasche enthalten (zwei Flaschen in einem Umkarton).
Bündelpackungen, die drei Flaschen mit 180, 200 oder 210 Tabletten enthalten (drei Flaschen in einem Umkarton).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Viatris Germany GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

Mitvertrieb:
Viatris Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMER

94872.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 1. Februar 2016
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 27. März 2019

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig