1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Anatrofer 1000 mg magensaftresistente Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede magensaftresistente Tablette enthält 1000 mg Natriumhydrogencarbonat (Na^+ 11,9 mmol, HCO_3^- 11,9 mmol).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Dieses Arzneimittel enthält 274 mg Natrium pro magensaftresistente Tablette, entsprechend 14 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriummenge von 2 g.

3. DARREICHUNGSFORM

Magensaftresistente Tablette

Weiße, runde, bikonvexe, magensaftresistente Tabletten. Abmessungen: ca. 12 mm Durchmesser, ca. 7,4 mm Stärke.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Anatrofer 1000 mg magensaftresistente Tabletten werden bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 14 Jahren zur Behandlung der metabolischen Azidose bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz eingesetzt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Die Dosierung hängt vom Schweregrad der zu behandelnden metabolischen Azidose ab. Die zugrundeliegende Ursache der metabolischen Azidose sollte vor der Behandlung mit Natriumhydrogencarbonat geklärt werden. Der Säure-Basen-Haushalt des Patienten sollte regelmäßig kontrolliert werden. Gegebenenfalls ist eine Anpassung der Dosierung vorzunehmen.

Die Behandlung wird mit 2 – 3 Tabletten täglich, über den Tag verteilt, begonnen.

Der Säure-Basen-Haushalt des Patienten, einschließlich des Bicarbonat-Gehalts im Plasma, sollte regelmäßig überwacht werden. Die Dosierung wird so angepasst, dass ein Bicarbonat-Gehalt von mindestens 22 mmol/l im Plasma erreicht wird. Ein Wert höher als 29 mmol/l ist zu vermeiden. Im Fall einer übermäßigen Alkalisierung sollte die Dosis reduziert werden.
Bei den meisten Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz kann die metabolische Azidose mit einer Tagesdosis von bis zu 8 g Natriumhydrogencarbonat wirksam behandelt werden. Einige Patienten benötigen je nach Schwere der metabolischen Azidose möglicherweise höhere Dosen. Die gesamte Tagesdosis sollte in mehreren Einzeldosen, über den Tag verteilt, eingenommen werden.

Zur Behandlung der distalen renal-tubulären Azidose (Typ 1) wird eine anfängliche Tagesdosis von 0,5-2 mmol/kg (etwa 3-12 g) Natriumhydrogencarbonat in mehreren Einzeldosen gegeben. Die Dosistitration des Patienten erfolgt je nach Ansprechen und Verträglichkeit. Alternativ werden 48-72 mmol (etwa 4-6 g) in mehreren Einzeldosen eingenommen.
Bei Patienten mit proximaler renal-tubulärer Azidose (Typ 2) können höhere Dosen erforderlich sein. Die Tagesdosis von 4-10 mmol/kg (etwa 23-59 g) wird in mehreren Einzeldosen eingenommen. Die Dosistitration des Patienten erfolgt je nach Ansprechen und Verträglichkeit.

Besondere Bevölkerungsgruppen

Ältere Menschen (≥ 65 Jahre)
Wie bei jüngeren Erwachsenen sollte die Dosis von Anatrofer bei älteren Menschen so angepasst werden, dass ein Bicarbonat-Gehalt von mindestens 22 mmol/l und maximal 29 mmol/l im Plasma erreicht wird.

Hepatische Beeinträchtigung
Die Daten zur Einnahme von Natriumhydrogencarbonat bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen sind begrenzt. Es können keine spezifischen Dosierungsempfehlungen gegeben werden. Zu einer vorsichtigen Anwendung wird geraten.

Kinder und Jugendliche
Wie bei Erwachsenen sollte die Dosis von Anatrofer bei Jugendlichen ab 14 Jahren so angepasst werden, dass ein Bicarbonat-Gehalt von mindestens 22 mmol/l und maximal 29 mmol/l im Plasma erreicht wird.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Natriumhydrogencarbonat bei Kindern und Jugendlichen unter 14 Jahren wurden nicht untersucht. Da keine Daten vorliegen, sollte Anatrofer in dieser Altersgruppe nicht angewendet werden.

Art der Anwendung
Zum Einnehmen

Die Tabletten müssen unzerkaut und unzerkleinert als Ganzes mit Wasser geschluckt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 aufgeführten sonstigen Bestandteile;
- Metabolische oder respiratorische Alkalose;

- Hypernatriämie;
- Übermäßiger Salzverlust (über den Magen-Darm-Trakt oder durch Diuretika);
- Hypokalzämie, bei der die Alkalose eine Tetanie auslösen kann.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Ziel der Behandlung mit Natriumhydrogencarbonat ist es, die Säure-Basen-Störung zu korrigieren und gleichzeitig eine Überdosierung sowie eine resultierende metabolische Alkalose zu vermeiden. Es sind regelmäßige Laborkontrollen der Plasma-Elektrolyte (einschließlich Natrium, Kalium und Kalzium), des Säure-Basen-Gleichgewichts (einschließlich Bicarbonat, pH-Wert und Basenüberschuss) sowie eine klinische Beurteilung des Patienten erforderlich.

Da Hypokaliämie eine metabolische Alkalose begünstigen kann, sollte sie vor oder während der Behandlung mit Natriumhydrogencarbonat korrigiert werden.

Natriumhydrogencarbonat ist bei Patienten mit Leberzirrhose, Ödemen, Herzinsuffizienz, Hypoventilation oder hyperosmolaren Störungen mit Vorsicht anzuwenden.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Natriumhydrogencarbonat bei Kindern und Jugendlichen unter 14 Jahren wurden nicht untersucht. Da keine Daten vorliegen, sollte Anatrofer in dieser Altersgruppe nicht angewendet werden.

Dieses Arzneimittel enthält 274 mg Natrium pro magensaftresistente Tablette, was 13,7 % der von der WHO empfohlenen maximalen Tagesdosis von 2 g Natrium für Erwachsene entspricht. Die empfohlene Tageshöchstdosis dieses Arzneimittels (8 Tabletten) enthält 2192 mg Natrium. Dies entspricht 110 % der empfohlenen maximalen Tagesdosis von 2 g Natrium für Erwachsene.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Kortikosteroide, adrenokortikotrope Hormone
Präparate mit magensäureneutralisierender Wirkung können die Aufnahme von Dexamethason, Prednisolon, Prednison und anderen Glukokortikoiden aus dem Magen-Darm-Trakt beeinträchtigen.

Darüber hinaus können Glukokortikoide, Mineralokortikoide und adrenokortikotrope Hormone, die zusammen mit Natriumhydrogencarbonat verabreicht werden, eine Natriumretention und daraus resultierende Ödeme verursachen. Mineralokortikoide wie Aldosteron können eine Alkalose fördern, indem sie die Ausscheidung von Säure in den Urin verstärken. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Kortikosteroiden und adrenokortikotropen Hormonen mit Natriumhydrogencarbonat ist Vorsicht geboten.

Octreotid
Die gleichzeitige Verabreichung von Octreotid (Somatostatin-Analogon) und Arzneimitteln, die den pH-Wert des oberen Gastrointestinaltrakts verändern, kann die Absorption von Octreotid beeinflussen und zu einer Verringerung seiner Bioverfügbarkeit führen. Bei gleichzeitiger Einnahme von Natriumhydrogencarbonat kann eine höhere Octreotid-Dosis notwendig sein.

Angiotensin-konvertierende Enzyme (ACE-Hemmer)
Die gleichzeitige Verabreichung von ACE-Hemmern mit Arzneimitteln, die den sauren pH-Wert des Magens verändern, kann die orale Bioverfügbarkeit von ACE-Hemmern verringern. Obwohl die klinische Bedeutung dieser Wechselwirkung minimal zu sein scheint, sollte die Einnahme von ACE-Hemmern und von Arzneimitteln, die den pH-Wert des Magens verändern, vorsichtshalber in einem Abstand von 1 bis 2 Stunden erfolgen.

H_2-Rezeptor-Antagonisten
Natriumhydrogencarbonat kann die Plasmakonzentrationen von oral verabreichten H_2-Rezeptor-Antagonisten (z. B. Cimetidin, Famotidin und Ranitidin) verringern. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung ist nicht bekannt, könnte aber mit pH-abhängigen Veränderungen der Auflösung im Magen zusammenhängen. Die klinische Bedeutung dieser Wechselwirkung mit magensaftresistenten Natriumhydrogencarbonat-Präparaten ist nicht bekannt.

Antivirale Medikamente
Bei gleichzeitiger Verabreichung von Arzneimitteln, die den pH-Wert des Magens verändern, und Cabotegravir, Rilpivirin oder Ledipasvir kann es zu verminderten Plasmakonzentrationen aufgrund einer verringerten Löslichkeit und verminderten Absorption dieser Arzneimittel kommen. Dies kann eine verminderte therapeutische Wirkung zur Folge haben. Wenn eine gleichzeitige Verabreichung notwendig ist, sollten Medikamente, die den pH-Wert des Magens verändern, mindestens 2 Stunden vor oder 4 Stunden nach Cabotegravir, 6 Stunden vor oder 4 Stunden nach Rilpivirin oder in einem Abstand von 4 Stunden zu Ledipasvir eingenommen werden.

Antimykotika
Die gleichzeitige Einnahme von oral verabreichten Antimykotika wie Itraconazol oder Ketoconazol und Arzneimitteln, die den pH-Wert des Magens verändern, kann zu einer verminderten gastrointestinalen Absorption und Plasmakonzentration der Antimykotika führen, was deren therapeutische Wirkung beeinträchtigen kann. Arzneimittel, die den pH-Wert des Magens verändern, sollten mindestens 1 Stunde vor oder 2 Stunden nach Itraconazol oder Ketoconazol verabreicht werden. Die antimykotische Wirkung sollte genau überwacht und die Dosis gegebenenfalls erhöht werden.

Antineoplastische Medikamente
Die gleichzeitige Verabreichung von Arzneimitteln, die den pH-Wert des Magens verändern, einschließlich lokal wirkender Antazida, kann die Plasmakonzentrationen von Infigratinib, Selpercatinib, Sotorasib, Acalabrutinib, Bosutinib, Dasatinib, Gefitinib, Nilotinib

und Pazopanib verringern. Wenn eine gleichzeitige Verabreichung mit diesen Arzneimitteln erforderlich ist, wird empfohlen, Infigratinib, Selpercatinib, Acalabrutinib, Bosutinib und Nilotinib mindestens 2 Stunden, Gefitinib 6 Stunden und Sotorasib mindestens 4 Stunden vor oder 10 Stunden nach lokal wirkenden Antazida zu verabreichen. Zwischen der Verabreichung von Pazopanib und dem Antazidum sollte ein Abstand von mehreren Stunden liegen.

Es ist bekannt, dass Erdafitinib eine Hyperphosphatämie verursacht. Die gleichzeitige Verabreichung von Erdafitinib mit einem Wirkstoff wie Natriumhydrogencarbonat, welcher den Serumphosphatspiegel verändert, kann die Bestimmung der Verträglichkeit von Erdafitinib beeinträchtigen. Daher sollte Natriumhydrogencarbonat nicht während der Dosistitrierungsphase von Erdafitinib eingenommen werden.

Acetylsalicylsäure
Die Ausscheidung von Salicylsäure, einem aktiven Metaboliten der Acetylsalicylsäure, erfolgt über die Nieren, wobei ihre Ausscheidungsrate durch den pH-Wert des Urins beeinflusst wird. Der Mechanismus sorgt für eine Verringerung der renalen tubulären Salicylat-Absorption aufgrund eines erhöhten Urin-pH-Wertes, was zu einer erhöhten renalen Salicylat-Clearance führt, insbesondere oberhalb eines Urin-pH-Wertes von 7. Patienten, die über einen längeren Zeitraum mit Harnalkalisatoren und hohen Dosen von Salicylaten (d. h. 3 g/Tag oder mehr) behandelt werden, sollten auf eine verminderte oder unzureichende analgetische und entzündungshemmende Wirkung hin überwacht werden. Gegebenenfalls ist die Salicylat-Dosis anzupassen.

Antibakterielle Medikamente
Bei gleichzeitiger Einnahme von Antazida wie Natriumhydrogencarbonat wurde eine verringerte Absorption von Tetracyclinen aufgrund von pH-Veränderungen im Magen nachgewiesen. Zudem wurde eine erhöhte renale Ausscheidung von Tetracyclin und Doxycyclin durch die Alkalisierung des Urins festgestellt.

Die Alkalisierung des Urins kann die Löslichkeit von Fluorchinolonen im Urin verringern und das Risiko einer Kristallurie erhöhen. Die gleichzeitige Einnahme von Natriumhydrogencarbonat und Tetracyclinen oder Fluorchinolonen sollte generell vermieden werden.

Arzneimittel, die potenziell den Urin alkalisieren, können die antibakterielle Wirksamkeit von Methenamin verringern, indem sie seine Umwandlung in Formaldehyd hemmen. Die gleichzeitige Einnahme methenaminhaltiger Medikamente mit hohen Antazida-Dosen ist zu vermeiden. Andernfalls sollte eine häufige Überprüfung des pH-Wertes im Urin vorgenommen werden.

Sympathomimetika
Die renale Ausscheidung von Ephedrin, Pseudoephedrin, Amphetamin und verwandten Arzneimitteln ist von pH-Wert und Harnfluss abhängig. Eine Alkalisierung des Urins führt zu einer verlängerten Eliminationshalbwertszeit dieser Arzneimittel, wobei eine erhöhte Toxizität zu beobachten ist. Patienten sollten auf mögliche Anzeichen von Toxizität (z. B. Unruhe, Schlaflosigkeit, Bluthochdruck oder Tachykardie) hin überwacht werden. Gegebenenfalls ist eine Dosisreduzierung notwendig.

Orale Antidiabetika
Durch die Verringerung der renalen Clearance von Chlorpropamid kann Natriumhydrogencarbonat dessen Wirksamkeit vermindern. Die gleichzeitige Verabreichung von Chlorpropamid und Natriumhydrogencarbonat wird nicht empfohlen. Wenn eine gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, sollte der Blutzucker bei Beginn der Einnahme von Natriumhydrogencarbonat überwacht werden. Bei Patienten, die regelmäßig Natriumhydrogencarbonat einnehmen, muss die Dosis von Chlorpropamid möglicherweise auf der Grundlage der Blutzuckerkonzentration im Serum erhöht werden.

Es liegen Erkenntnisse vor, dass Medikamente, die den pH-Wert des Magens verändern, die Absorptionsrate und in seltenen Fällen das Ausmaß der Absorption von oralen Sulfonylharnstoffen erhöhen. Die hypoglykämischen Wirkungen dieser Präparate können verstärkt werden. Sulfonylharnstoffe sollten mindestens 2 Stunden vor oder nach Arzneimitteln verabreicht werden, die den pH-Wert des Magens verändern. Eine regelmäßige Blutzuckerkontrolle wird empfohlen. Darüber hinaus sollten Patienten über die Anzeichen und Symptome einer Hypoglykämie und deren Behandlung aufgeklärt werden und im Falle einer Hypoglykämie ihren Arzt konsultieren.

Lithium
Alkalisierungsmittel im Urin können die Ausscheidung von Lithium erhöhen, wodurch der Lithiumspiegel im Plasma sinken und seine therapeutische Wirkung beeinträchtigt werden kann. Bei gleichzeitiger Verabreichung von Lithium und Natriumhydrogencarbonat wird eine Überwachung der Lithiumkonzentration und der therapeutischen Wirkung empfohlen.

Barbiturate
Die renale Clearance von Phenobarbital steigt mit zunehmendem pH-Wert des Urins. Der Wirkstoff wird durch den Prozess der passiven Rückdiffusion in den Nierentubuli resorbiert, welche bei einem pH-Wert über 7,2 für die ionische Form des Wirkstoffs undurchlässig sind. Hier ist Vorsicht geboten.

Mecamylamin
Änderungen des pH-Wertes im Urin verändern die Ausscheidung des Anticholinergikums Mecamylamin deutlich. Die gleichzeitige Verabreichung von Mecamylamin und Natriumhydrogencarbonat wird nicht empfohlen. Wenn die gleichzeitige Anwendung nicht vermieden werden kann, sollte die Potenzierung der pharmakologischen Wirkungen von Mecamylamin (z. B. Hypotonie) überwacht und die Dosis entsprechend verringert werden.

Memantin
Eine Verringerung der renalen Ausscheidung von Memantin tritt bei Arzneimitteln auf, die den Urin alkalisieren, wie z. B. Natriumhydrogencarbonat. Die Akkumulation von Memantin kann zu Nebenwirkungen führen. Hier ist Vorsicht geboten.

Kationenaustauscher
Die gleichzeitige Einnahme von Natriumhydrogencarbonat und nicht-resorbierbaren Antazida (z. B. Aluminium- und Magnesiumhydroxid) in Kombination mit Kationenaustauschern führt zur Bildung von wasserlöslichem und leicht resorbierbarem Natriumhydrogencarbonat im Dünndarm. Hierbei kann es zu einer metabolischen Alkalose kommen, falls die Basenausscheidung aus der extrazellulären Flüssigkeit eingeschränkt ist.

Kalziumpräparate
Die Einnahme von Kalzium zusammen mit Alkali führt zu einer Trias aus Hyperkalzämie, metabolischer Alkalose und Niereninsuffizienz, die als "Milch-Alkali"- oder "Kalzium-Alkali"-Syndrom bezeichnet wird. Der Kalziumspiegel sollte regelmäßig überwacht werden.

Kaliumsparende Diuretika
Kaliumsparende Diuretika wie Chlorothiazid, Furosemid und ähnliche Mittel führen zu einem Verlust von Chlorid, Natrium und Flüssigkeit im Urin, was zu einer metabolischen Alkalose führen kann. Die gleichzeitige Verabreichung von Natriumhydrogencarbonat mit diesen Diuretika kann die metabolische Alkalose verstärken. Hier ist Vorsicht geboten.

Natriumkanalblocker
Natriumhydrogencarbonat hebt die Natriumblockade auf, was zu einer QRS-Verbreiterung infolge einer Intoxikation mit Antiarrhythmika (z. B. Chinidin, Flecainid, Procainamid, Propafenon), Antiepileptika (z. B. Lamotrigin), Antihistaminika (z. B. Diphenhydramin), trizyklische Antidepressiva, selektive Serotonin-Wiederaufnahmehemmer (Citalopram, Escitalopram), Antimalariamittel (z. B. Chloroquin, Hydroxychloroquin), Opiate (z. B. Propoxyphen), Kokain usw. führt. Die klinische Bedeutung bei therapeutischen Dosen ist nicht bekannt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Es liegen keine oder nur begrenzte Daten zur Anwendung hoher Dosen von Natriumhydrogencarbonat bei schwangeren Frauen vor. Die Erfahrungen mit niedrig dosiertem Natriumhydrogencarbonat deuten auf ein Risiko von Flüssigkeitsretention und möglicherweise Bluthochdruck bei langfristiger Anwendung hin. Oral verabreichtes Natriumhydrogencarbonat wird gut resorbiert und kann die Plazentaschranke passieren.

Tierstudien sind in Bezug auf die Reproduktionstoxizität unzureichend (siehe Abschnitt 5.3). Anatrofer sollte während der Schwangerschaft mit Vorsicht und nur wenn eindeutig erforderlich angewendet werden.

Stillzeit
Natriumhydrogencarbonat wird in die Muttermilch ausgeschieden. Bei kurzzeitiger Einnahme von Anatrofer in niedrigen Dosen ist kein Risiko für den gestillten Säugling zu erwarten. Eine hochdosierte und langfristige Anwendung von Natriumhydrogencarbonat während der Stillzeit wird jedoch nicht empfohlen.

Fertilität
Es ist nicht bekannt, ob Natriumhydrogencarbonat die Fruchtbarkeit beeinträchtigt.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), selten (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit kann anhand der verfügbaren Daten nicht geschätzt werden).

Systemorganklassen gemäß MedDRA-Datenbank	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Nicht bekannt	Metabolische Alkalose, Hypernatriämie, Hypokaliämie, Hypokalzämie, hypokalzämische Tetanie, Hypophosphatämie
Herzerkrankungen	Nicht bekannt	Verschlimmerung von Bluthochdruck, Ödemen, Herzversagen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Nicht bekannt	Blähungen, Blähbauch, Bauchschmerzen, Übelkeit, Magendurchbruch
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nicht bekannt	Urolithiasis in Folge längeren Gebrauchs

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

Eine Überdosierung von Natriumhydrogencarbonat kann gastrointestinale Symptome wie Bauchschmerzen, Blähungen, Übelkeit und Durchfall verursachen. Besteht eine metabolische Alkalose, kann es zu Muskelschwäche, Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Hypoventilation und Tetanie kommen. Auch können Benommenheit, Lethargie und ein veränderter Geisteszustand auftreten.

In Einzelfällen können sich zudem Symptome einer akuten Hypernatriämie mit verändertem Geisteszustand, Hypertonie, Krampfanfällen und Koma einstellen.

Die Behandlung einer Überdosierung mit Natriumhydrogencarbonat erfolgt durch intravenöse Flüssigkeitsgabe und Kaliumergänzung. In schweren Fällen kann eine Dialyse in Betracht gezogen werden. Tachykardie und Krampfanfälle erfordern eine spezielle Behandlung.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel bei säurebedingten Erkrankungen, Antacida mit Natriumbicarbonat, ATC-Code: A02AH.

Pharmakodynamische Wirkungen

Das Bicarbonat/Kohlensäure-System ist der wichtigste extrazelluläre Puffer, der für einen pH-Wert des Plasmas im physiologischen Bereich sorgt. Natriumhydrogencarbonat dissoziiert unter Bildung von Natriumkationen (Na^+) und Bicarbonat-Anionen (HCO_3^-). Bicarbonat-Anionen verbrauchen Wasserstoff-Kationen (H^+) und werden in Kohlensäure (H_2CO^3) umgewandelt. Die Kohlensäure wird anschließend in Wasser (H_2O) und Kohlendioxid (CO_2) umgewandelt, welches über die Lunge ausgeschieden wird.

Die Behandlung mit oralem Natriumhydrogencarbonat erhöht den Plasmaspiegel von Bicarbonat, was den Überschuss an Wasserstoffkationen (H^+) puffert, den pH-Wert des Blutes anhebt und die klinischen Symptome der metabolischen Azidose umkehrt. Da zudem Na^+ ohne Chlorid (Cl^-) zugeführt wird und HCO_3^- bekanntermaßen Cl^- aus dem Kompartiment der extrazellulären Flüssigkeiten verdrängt, trägt dieser Effekt zur Erhöhung der "starken Ionendifferenz" bei, die eine Alkalisierung bewirkt.

Zu den indirekten Wirkungen von Natriumhydrogencarbonat bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz gehören die Verringerung von Endothelin, Aldosteron und Komplementaktivierung, die Verbesserung der vaskulären endothelialen Dysfunktion und der Knochenmineraldichte sowie die Verhinderung des Muskelabbaus.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

In randomisierten kontrollierten Studien an Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz verlangsamte die orale Gabe von Natriumhydrogencarbonat die Verschlechterung der Nierenfunktion – beurteilt anhand der geschätzten glomerulären Filtrationsrate – sowie das Risiko eines Fortschreitens der Nierenerkrankung bis zum Endstadium.

Die Erhaltung der Nierenfunktion durch oral verabreichtes Natriumhydrogencarbonat wurde in einer dreijährigen, offenen, randomisierten kontrollierten Studie bei 740 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz im Stadium 3-5 und metabolischer Azidose nachgewiesen. Bei Patienten, die im ersten, zweiten und dritten Jahr Natriumhydrogencarbonat in einer mittleren Dosis von 1,13, 1,12 bzw. 1,09 mmol/kg Körpergewicht erhielten, stieg der Bicarbonat-Spiegel von 21,5 mmol/l bei Studienbeginn auf 25,0, 26,0 bzw. 26,1 mmol/l in den jeweiligen Folgejahren. Bei den Patienten der Kontrollgruppe, die eine Standardtherapie erhielten, veränderten sich die Serum-Bicarbonat-Werte nicht. Bei weniger Patienten, die Natriumhydrogencarbonat erhielten, verdoppelte sich das Kreatinin am Ende der Studie im Vergleich zu denen, die die Standardbehandlung erhielten (25 vs. 62, $p < 0,001$). Zudem mussten 26 Patienten mit Natriumhydrogencarbonat eine Dialyse beginnen – im Vergleich zu 71 Patienten in der Standardtherapie ($p = 0.016$).

In einer fünfjährigen prospektiven, randomisierten, placebo- und aktiven komparator-kontrollierten, verblindeten Interventionsstudie verlangsamte die tägliche orale Einnahme von Natriumhydrogencarbonat (0,5 mmol/kg mageres Körpergewicht) den GFR-Abfall bei 120 Patienten mit hypertensiver Nephropathie und chronischer Niereninsuffizienz im Stadium 2. Nach fünf Jahren war die mithilfe von Plasma-Cystatin C geschätzte eGFR bei Patienten, denen Natriumhydrogencarbonat verabreicht wurde, höher als bei Patienten, die Placebo oder Natriumchlorid eingenommen hatten (66,4, 60,8 bzw. 62,7 ml/min). Die GFR-Änderungsrate in der Natriumhydrogencarbonat-Gruppe (–1,47 ml/min pro Jahr) war signifikant niedriger als in den Placebo- (–2,13 ml/min pro Jahr, $p = 0,014$) und Natriumchlorid-Gruppen (–2,05 ml/min pro Jahr, $p = 0,029$).

Die zweijährige orale Verabreichung von Natriumhydrogencarbonat zur Erreichung eines Bicarbonat-Plasmaspiegels von mindestens 23 mmol/l sorgte in einer offenen, randomisierten Studie (n = 134) – im Vergleich zur Standardtherapie – für eine signifikante Verbesserung der Kreatinin-Clearance und für eine geringere Anzahl an Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, welche eine Nierenerkrankung im Endstadium entwickelten. Die Abnahme der Kreatinin-Clearance war in der Bicarbonat-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant niedriger ($p < 0,05$), wobei in der Behandlungsgruppe ein absoluter Rückgang von 1,88 ml/min pro 1,73 m^2 (95% Konfidenzintervall [CI], -0,39 bis 4,15 ml/min pro 1,73 m^2) und in der Kontrollgruppe von 5,93 ml/min pro 1,73 m^2 (95% CI, 4,19 bis 7,76 ml/min pro 1,73 m^2) beobachtet wurde. Das relative Risiko eines raschen Fortschreitens der chronischen Niereninsuffizienz – definiert durch eine Abnahme der Kreatinin-Clearance um mehr als 3 mL/min pro 1,73 m^2 pro Jahr – betrug in der Behandlungsgruppe 0,15 im Vergleich zur Kontrollgruppe (95% CI, 0,06 bis 0,4, $p < 0,0001$). In der Behandlungsgruppe entwickelten 6,5 % (n = 4) eine Nierenerkrankung im Endstadium, verglichen mit 33 % (n = 22) der Patienten in der Kontrollgruppe (RR, 0,13; 95 % CI, 0,04 bis 0,4, $p < 0,001$).

In einer achtzehnwöchigen, randomisierten, placebo-kontrollierten Einzelblind-Studie (n=126) hatten Patienten, die ein Placebo erhielten, ein erhöhtes Risiko einer Nierenerkrankung im Endstadium –verglichen mit denjenigen, die Natriumhydrogencarbonat in einer Dosis, mit der ein Bicarbonat-Gehalt von 22-27 mmol/l im Plasma erreicht wird (Hazard Ratio [HR], 1,97; 95% CI, 1,02 bis 3,84, p = 0,045), oder N-Acetylcystein (HR, 5,50; 95% CI, 2,23 bis 13,57, p < 0,001) erhielten. Die Varianzanalyse zeigte eine stärkere Verringerung der eGFR in der Placebo- als in der Natriumhydrogencarbonat- (p = 0,044) und N-Acetylcystein-Gruppe (p < 0,001).

In einer randomisierten, placebo-kontrollierten Einzelblindstudie an 40 Patienten mit leichter bis mittelschwerer chronischer Niereninsuffizienz führte die Korrektur der metabolischen Azidose mit oral verabreichtem Natriumhydrogencarbonat in einer Dosis, mit welcher der pH-Wert des venösen Blutes bei 7,36 und der Serum-Bicarbonat-Spiegel bei 22-26 mmol/l gehalten wird, über drei Jahre hinweg zu einem signifikant niedrigeren Anstieg des Blutharnstoffspiegels im Vergleich zum Placebo (von 64,1 auf 67,3 mg/dl in der Natriumhydrogencarbonat-Gruppe und von 71,5 auf 90,3 mg/dl in der Placebo-Gruppe, p < 0,05).

In einer offenen, randomisierten kontrollierten Studie an 108 Patienten mit nicht-diabetischer chronischer Niereninsuffizienz zeigte Natriumhydrogencarbonat (0,3 mmol/kg Körpergewicht) ähnliche Auswirkungen auf die Nierenfunktion wie eine obst- und gemüsereiche Ernährung. Die Fünfjahres-Nettoabnahme der eGFR war in der Natriumhydrogencarbonat-Gruppe (-12,3; 95% CI, -12,9 bis -11,7 ml/min pro 1,73 m^2) und in der Obst- und Gemüsegruppe (-10,0; 95% CI, -10,6 bis -9,4 ml/min pro 1,73 m^2) geringer als in der Gruppe mit üblicher Behandlung (-18,8; 95% CI, -19,5 bis -18,2 ml/min pro 1,73 m^2; p < 0,01).

Kinder und Jugendliche
In Beobachtungsstudien wurden niedrige Serum-Bicarbonat-Werte mit einem höheren Risiko für das Fortschreiten von chronischer Niereninsuffizienz bei Kindern in Verbindung gebracht. Es wurden jedoch keine randomisierten kontrollierten Studien zur Bewertung der Wirksamkeit von Natriumhydrogencarbonat bei Kindern mit metabolischer Azidose und chronischer Niereninsuffizienz durchgeführt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption
Anatrofer 1000 mg magensaftresistente Tabletten passieren den Magen, ohne dass das Bicarbonat durch die Magensäure neutralisiert wird und Kohlendioxid entsteht. Im Dünndarm dissoziiert Natriumhydrogencarbonat in Natrium- und Bicarbonat-Ionen, die in den Blutkreislauf aufgenommen werden. Bei gesunden Probanden zeigte sich nach Einnahme einer magensaftresistenten Darreichungsform – im Vergleich zu einem Medikament mit sofortiger Wirkstofffreisetzung – ein ähnliches Maß an Absorption, bei gleichzeitig verzögerter Spitzenkonzentration und pharmakodynamischer Wirkung.

Bei gesunden Probanden und Patienten mit chronischer Nierenerkrankung wurde ein dosisproportionaler Anstieg der Fläche unter der Kurve oder des Plasma-Bicarbonat-Spiegels nachgewiesen.

Verteilung
Das Verteilungsvolumen von Bicarbonat ist nicht festgelegt und ändert sich aufgrund seiner Beteiligung an den Blutpuffersystemen. Bicarbonat verteilt sich zwischen dem Verdünnungsraum, in dem es frei gelöst ist (extrazelluläres Wasser, der Anteil, der in die Erythrozyten gelangt, und eine kleine Menge, die in einigen Weichteilen und Knochen gelöst ist), und dem Titrationsraum, der die Menge an Bicarbonat ausmacht, die durch Nicht-Bikarbonatpuffer titriert wird.

Das scheinbare Verteilungsvolumen von intravenösem Bicarbonat hängt von der anfänglichen Plasmakonzentration von Bicarbonat im Blut ab, nicht aber vom pH-Wert des Blutes.

Begrenzte Daten zum Menschen deuten darauf hin, dass Bicarbonat-Ionen die Plazentaschranke passieren können.

Der pH-Wert der Cerebrospinalflüssigkeit ist relativ stabil. Die homöostatische Regulierung der zerebrospinalen Bicarbonat-Konzentration hängt vom aktiven Transport von Bicarbonat-Ionen über die Blut-Hirn-Schranke ab.

Biotransformation und Eliminierung
Je nach Stoffwechsel können Bicarbonat-Ionen mit Wasserstoffkationen (H^+) regieren und Kohlendioxid (CO_2) und Wasser bilden. Diese Reaktion wird von der Kohlensäureanhydrase gesteuert. Das Kohlendioxid (CO_2) diffundiert in die Alveolen und wird mit der Luft ausgeatmet.

Bicarbonat-Ionen werden in den Urin gefiltert. Allerdings werden etwa 85 % der gefilterten Bicarbonat-Menge im proximalen Tubulus convolutedis und im dicken aufsteigenden Schenkel der Henle-Schleife rückresorbiert. Bei Plasma-Bicarbonat-Konzentrationen von unter ca. 25 mmol/l ist die Bicarbonat-Rückresorption vollständig. Wenn die Bicarbonat-Konzentration weiter ansteigt, kommt die Bicarbonat-Rückresorption zum Stillstand. Bicarbonat wird mit dem Urin ausgeschieden und alkalisiert diesen effektiv.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Natrium- und Bicarbonat-Ionen sind physiologische Bestandteile des tierischen und menschlichen Plasmas. Die nicht-klinischen Daten zu Natriumhydrogencarbonat sind begrenzt. Sie deuten auf keine besondere Gefahr bei der Einnahme therapeutischer Dosen für den Menschen hin.

Bei hohen Dosen von Natriumhydrogencarbonat wurden bei Mäusen, Ratten und Kaninchen keine teratogenen Wirkungen festgestellt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose (E 460)
Copovidon
Crospovidon (Ph.Eur.)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Talkum (E 553b)
Natriumstearylfumarat (E 485) (Ph.Eur.)

Tablettenüberzug
Opadry weiß 03F280001
bestehend aus:
Hypromellose 2910
Titandioxid (E 171)
Macrogol 3350
Talkum

Magensaftresistenter Überzug
Acryl-EZE weiß 93A18597
bestehend aus:
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) (Ph.Eur.), Typ A
Talkum
Titandioxid (E 171)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Natriumhydrogencarbonat
Natriumdodecylsulfat

Macrogol 3350

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/Aluminium-Blisterpackungen mit 20 oder 100 magensaftresistenten 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 lokalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

LOGENEX Pharm GmbH
Martinistraße 13
20251 Hamburg
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

7009633.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

22. Januar 2024

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig