

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

**Sevelamercarbonat-ratiopharm® 800 mg
Filmtabletten**

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Tablette enthält 800 mg Sevelamercarbonat.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Jede Filmtablette enthält 286,25 mg Lactose-Monohydrat.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

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

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

**Sevelamercarbonat-ratiopharm® 800 mg
Filmtabletten** werden angewendet zur Behandlung von Hyperphosphatämie bei erwachsenen Hämodialyse- oder Peritonealdialysepatienten.

**Sevelamercarbonat-ratiopharm® 800 mg
Filmtabletten** werden auch angewendet zur Behandlung von Hyperphosphatämie bei nicht dialysepflichtigen erwachsenen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und Serumphosphorspiegeln von > 1,78 mmol/l.

**Sevelamercarbonat-ratiopharm® 800 mg
Filmtabletten** sollten im Rahmen einer mehrteiligen Therapie verwendet werden, die Calciumzusätze, 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ oder einen Analogstoff desselben zur Kontrolle von renal bedingten Knochenkrankungen enthalten könnte.

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierungAnfangsdosis

Die empfohlene Anfangsdosis für Sevelamercarbonat beträgt 2,4 g oder 4,8 g pro Tag in Abhängigkeit vom klinischen Bedarf und dem individuellen Phosphorspiegel. **Sevelamercarbonat-ratiopharm® 800 mg
Filmtabletten** müssen drei Mal täglich mit den Mahlzeiten eingenommen werden.

Serum- phosphorspiegel des Patienten	Tägliche Sevelamer- carbonat-Gesamt- dosis, einzunehmen über 3 Mahlzeiten pro Tag
1,78–2,42 mmol/l (5,5–7,5 mg/dl)	2,4 g*
> 2,42 mmol/l (> 7,5 mg/dl)	4,8 g*

* Mit anschließender Titration je nach Gebrauchsinformation

Patienten, die bereits mit Phosphatbindern (Sevelamerhydrochlorid oder calciumbasiert) behandelt wurden, sollten **Sevelamercarbonat-ratiopharm® 800 mg
Filmtabletten** grammweise gegeben werden.

Zur Gewährleistung einer optimalen täglichen Dosis sollte der Serumphosphorspiegel engmaschig überwacht werden.

Titration und Erhaltung

Der Serumphosphorspiegel muss überwacht und die Sevelamercarbonat-Dosis alle 2–4 Wochen titriert werden, bis ein akzeptabler Serumphosphorspiegel erzielt wird. Danach muss der Serumphosphorspiegel regelmäßig überwacht werden.

Patienten, die **Sevelamercarbonat-ratiopharm® 800 mg
Filmtabletten** einnehmen, sollten sich an ihren Ernährungsplan halten.

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

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von **Sevelamercarbonat-ratiopharm® 800 mg
Filmtabletten** bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. **Sevelamercarbonat-ratiopharm® 800 mg
Filmtabletten** werden für die Anwendung bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen.

Art der Anwendung

Die Tabletten sollten ganz geschluckt und vor der Einnahme nicht zerdrückt, zerkaut oder in Teile zerbrochen werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-
sichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Die Wirksamkeit und Sicherheit von **Sevelamercarbonat-ratiopharm® 800 mg
Filmtabletten** bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurde nicht untersucht.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von **Sevelamercarbonat-ratiopharm® 800 mg
Filmtabletten** bei nicht dialysepflichtigen Erwachsenen mit chronischer Niereninsuffizienz, die einen Serumphosphorwert < 1,78 mmol/l aufweisen, ist nicht erwiesen. Deshalb werden **Sevelamercarbonat-ratiopharm® 800 mg
Filmtabletten** zur Anwendung bei diesen Patienten zurzeit nicht empfohlen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von **Sevelamercarbonat-ratiopharm® 800 mg
Filmtabletten** ist bei Patienten mit den folgenden Erkrankungen nicht erwiesen:

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

Bei Anwendung von **Sevelamercarbonat-ratiopharm® 800 mg
Filmtabletten** bei diesen Patienten ist daher Vorsicht geboten.

Darmverschluss und Ileus/Subileus

In sehr seltenen Fällen wurden Darmobstruktion und Ileus/Subileus bei Patienten im Verlauf einer Behandlung mit Sevelamerhydrochlorid, das den gleichen wirksamen Bestandteil wie Sevelamercarbonat enthält, beobachtet. Obstipation kann als Symptom vorausgehen. Patienten mit Obstipation sollten während der Behandlung mit **Sevelamercarbonat-ratiopharm® 800 mg
Filmtabletten** sorgfältig überwacht werden. Kommt es bei Patienten zu schwerer Obstipation oder anderen schwerwiegenden gastrointestinalen Symptomen, sollte eine erneute Abwägung der Behandlung mit **Sevelamercarbonat-ratiopharm® 800 mg
Filmtabletten** erfolgen.

Fettlösliche Vitamine

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz können abhängig von der Ernährungsweise und dem Schweregrad der Erkrankung niedrige Spiegel der fettlöslichen Vitamine A, D, E und K auftreten. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass mit der Nahrung aufgenommene fettlösliche Vitamine durch **Sevelamercarbonat-ratiopharm® 800 mg
Filmtabletten** gebunden werden. Bei Patienten, die keine Vitamenergänzungsmittel einnehmen, jedoch Sevelamer bekommen, sollte eine regelmäßige Bestimmung der Serumspiegel von Vitamin A, D, E und K erfolgen. Es wird empfohlen, je nach Bedarf Vitamenergänzungsmittel zu geben. Es wird empfohlen, nicht dialysepflichtigen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz Vitamin-D-Ergänzungsmittel zu geben (täglich ca. 400 IE natives Vitamin D); dies kann als Teil eines Multivitamin-Präparats gegeben werden, das allerdings im zeitlichen Abstand zu **Sevelamercarbonat-ratiopharm® 800 mg
Filmtabletten** eingenommen werden soll. Bei Patienten unter Peritonealdialyse wird eine zusätzliche Überwachung der fettlöslichen Vitamine und von Folsäure empfohlen, da bei diesen Patienten die Spiegel der Vitamine A, D, E und K nicht in einer klinischen Studie bestimmt wurden.

Folatmangel

Die derzeit vorliegenden Daten reichen nicht aus, um bei Langzeitbehandlung mit **Sevelamercarbonat-ratiopharm® 800 mg
Filmtabletten** einen möglichen Folatmangel auszuschließen.

Hypokalzämie/Hyperkalzämie

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz kann eine Hypokalzämie oder Hyperkalzämie auftreten. **Sevelamercarbonat-ratiopharm® 800 mg
Filmtabletten** enthalten kein Calcium. Aus diesem Grund sollte der Calciumspiegel im Serum regelmäßig überwacht werden. Bei Bedarf sollte elementares Calcium gegeben werden.

Metabolische Azidose

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

Peritonitis

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

Schlucken und Schluckbeschwerden

Gelegentlich wurde über Beschwerden beim Schlucken von **Sevelamercarbonat-ratiopharm® 800 mg Filmtabletten** berichtet. Dabei handelte es sich in vielen dieser Fälle um Patienten mit zusätzlichen Erkrankungen, zu denen auch Schluckbeschwerden oder Erkrankungen der Speiseröhre gehören. Bei Anwendung von **Sevelamercarbonat-ratiopharm® 800 mg Filmtabletten** bei Patienten mit Schluckbeschwerden ist Vorsicht geboten. Für Patienten mit Schluckbeschwerden ist Sevelamercarbonat auch als Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen erhältlich.

Antiarrhythmika und Antiepileptika

Vorsicht ist geboten, wenn **Sevelamercarbonat-ratiopharm® 800 mg Filmtabletten** Patienten verschrieben werden, die auch Antiarrhythmika und Antiepileptika einnehmen (siehe Abschnitt 4.5).

Hypothyreose

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

Langfristige chronische Behandlung

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

Hyperparathyreoidismus

Sevelamercarbonat-ratiopharm® 800 mg Filmtabletten sind nicht für die Behandlung von Hyperparathyreoidismus indiziert. **Sevelamercarbonat-ratiopharm® 800 mg Filmtabletten** sollten bei Patienten mit sekundärem Hyperparathyreoidismus im Rahmen einer mehrteiligen Therapie verwendet werden, die zur Senkung der Werte des intakten Parathormons (iPTH) Calciumpräparate, 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ oder einen Analogstoff desselben enthalten könnte.

Lactoseintoleranz

Sevelamercarbonat-ratiopharm® 800 mg Filmtabletten enthalten Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

In Wechselwirkungsstudien an gesunden Probanden wurde die Bioverfügbarkeit von Ciprofloxacin durch Sevelamerhydrochlorid, das den gleichen wirksamen Bestandteil wie **Sevelamercarbonat-ratiopharm® 800 mg Filmtabletten** enthält, um ca. 50 % gesenkt, wenn das Mittel in einer Einzeldosisstudie zusammen mit Sevelamerhydrochlorid gegeben wurde. Aus diesem Grund sollten **Sevelamercarbonat-ratiopharm® 800 mg Filmtabletten** nicht gleichzeitig mit Ciprofloxacin eingenommen werden.

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.

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

Patienten, die Antiarrhythmika zur Behandlung von Arrhythmien und Antiepileptika zur Behandlung von epileptischen Anfällen einnehmen, wurden von der Teilnahme an klinischen Studien ausgeschlossen. Vorsicht ist geboten, wenn **Sevelamercarbonat-ratiopharm® 800 mg Filmtabletten** Patienten verschrieben werden, die derartige Arzneimittel einnehmen.

In Wechselwirkungsstudien an gesunden Probanden wurde gezeigt, dass Sevelamerhydrochlorid, das den gleichen wirksamen Bestandteil wie **Sevelamercarbonat-ratiopharm® 800 mg Filmtabletten** enthält, keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Digoxin, Warfarin, Enalapril oder Metoprolol hat.

Sevelamercarbonat-ratiopharm® 800 mg Filmtabletten werden nicht resorbiert und können 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-ratiopharm® 800 mg Filmtabletten** gegeben oder eine Überwachung der Blut-

spiegel durch den behandelnden Arzt erwogen werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten über die Anwendung von Sevelamer bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben einen gewissen Grad an Reproduktionstoxizität gezeigt, wenn Sevelamer Ratten in hohen Dosen gegeben wurde (siehe Abschnitt 5.3). Darüber hinaus wurde nachgewiesen, dass die Resorption mehrerer Vitamine, einschließlich Folsäure, durch Sevelamer gesenkt wurde (siehe Abschnitte 4.4 und 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. **Sevelamercarbonat-ratiopharm® 800 mg Filmtabletten** sollten nur dann Schwangeren gegeben werden, wenn ein eindeutiger Bedarf besteht und sowohl für die Mutter als auch für den Fetus eine sorgfältige Risiko-Nutzen-Analyse durchgeführt wurde.

Stillzeit

Es ist unbekannt, ob Sevelamer in die Muttermilch ausgeschieden wird. 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-ratiopharm® 800 mg Filmtabletten** fortgesetzt oder abgesetzt werden sollte, müssen der Nutzen des Stillens für das Kind sowie der Nutzen der **Sevelamercarbonat-ratiopharm® 800 mg Filmtabletten**-Behandlung für die Frau gegeneinander abgewogen werden.

Fertilität

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

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Sevelamer (entweder als Carbonat- oder als Hydrochloridsalz) wurde in zahlreichen klinischen Studien mit Beteiligung von insgesamt 969 Hämodialysepatienten und einer Behandlungsdauer zwischen 4 und 50 Wochen (724 mit Sevelamerhydrochlorid und 245 mit Sevelamercarbonat behandelte Patienten), 97 Peritonealdialyse-Patienten mit einer Behandlungsdauer von 12 Wochen (alle mit

Sevelamerhydrochlorid behandelt) und 128 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, die nicht hämodialytisch behandelt wurden, und einer Behandlungsdauer zwischen 8 und 12 Wochen (79 mit Sevelamerhydrochlorid und 49 mit Sevelamercarbonat behandelte Patienten) untersucht.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die häufigsten, mit der Gabe von Sevelamer möglicherweise oder wahrscheinlich verbundenen Nebenwirkungen ($\geq 5\%$ der Patienten) lassen sich in die Systemorgan-klasse der Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts einordnen. Die meisten dieser Nebenwirkungen waren leicht bis mittelschwer ausgeprägt. Daten über Nebenwirkungen aus diesen Studien, die möglicherweise oder wahrscheinlich auf die Gabe von Sevelamer zurückzuführen sind, werden in der nachfolgenden Tabelle aufgelistet. Die Häufigkeit der Berichte wird wie folgt klassifiziert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Übelkeit, Erbrechen, Schmerzen im Oberbauch, Obstipation
Häufig:	Diarrhö, Dyspepsie, Blähungen, Bauchschmerzen

Erfahrungen aus der Anwendungsbeobachtung: Bei der Anwendung nach Markteinführung wurde von Pruritus, Ausschlag, Darmobstruktion, Ileus/Subileus und Darmperforation bei Patienten im Verlauf einer Behandlung mit Sevelamer berichtet.

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

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

14,4 Gramm Sevelamercarbonat, das als Einzeldosis pro Tag gegeben wurde.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

Sevelamercarbonat-ratiopharm® 800 mg Filmtabletten enthalten Sevelamer, ein nicht resorbierbares, phosphatbindendes vernetztes Polymer, das weder Metall noch Calcium enthält. Sevelamer enthält zahlreiche Aminogruppen, die jeweils durch ein Kohlenstoffatom vom Polymer-Rückgrat getrennt sind, und im Magen protoniert werden. Diese protonierten Amine binden negativ geladene Ionen wie z. B. im Darm befindliches Phosphat aus der Nahrung. Über die Bindung von Phosphat im Gastrointestinaltrakt und die Senkung der Resorption reduziert Sevelamer den Serumphosphorspiegel. Während der Gabe von Phosphatbindern ist immer eine regelmäßige Überwachung des Serumphosphorspiegels erforderlich.

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

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

In den klinischen Studien mit Hämodialysepatienten hatte Sevelamer allein keine durchgängige und klinisch signifikante Wirkung auf das 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-ratiopharm® 800 mg Filmtabletten** sollten bei Patienten mit sekundärem Hyperparathyreoidismus im Rahmen einer mehr-

teiligen Therapie verwendet werden, die zur Senkung der Werte des intakten Parathormons (iPTH) Calciumpräparate, 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ oder einen Analogstoff desselben enthalten könnte.

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

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

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

In einer zytogenetischen *In-vitro*-Studie an Säugetierzellen mit metabolischer Aktivierung führte Sevelamerhydrochlorid zu einem statistisch signifikanten Anstieg der Anzahl der strukturellen Chromosomenaberrationen. Im Ames-Test zur Identifizie-

rung bakterieller Mutationen erwies sich Sevelamerhydrochlorid als nicht mutagen.

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

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

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

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

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

Filmüberzug:

Hypromellose
Glycerol(mono/di)acetatmonoalkanoat (C₁₆–C₁₈)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Flaschen mit einem Schnappdeckel aus Polypropylen, 30, 50 oder 180 Tabletten pro Flasche (mit und ohne Umkarton)

Die HDPE-Flaschen enthalten ein Trockenmittel.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

88856.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
5. Juni 2014

10. STAND DER INFORMATION

August 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt