

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

**Dossier zur Nutzenbewertung
gemäß § 35a SGB V**

Patiromer (Veltassa®)

Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland
GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 23.03.2018

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	13
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	13
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	14
2.4 Referenzliste für Modul 2	15

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Arzneimittel zur Behandlung der Hyperkaliämie in Deutschland ..	10
Tabelle 2-4: Differenzierung von Patiromer gegenüber SPS/CPS.....	12
Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	13
Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	13

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CPS	Calciumpolystyrolsulfonat (Calcium Polystyrene Sulfonate)
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
EU	Europäische Union
g	Gramm
inkl.	inklusive
kg	Kilogramm
l	Liter
µm	Mikrometer
ml	Milliliter
mmol	Millimol
PZN	Pharmazentralnummer
RAASi	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System Inhibitor
sK	Serumkaliumspiegel
SPS	Natriumpolystyrolsulfonat (Sodium Polystyrene Sulfonate)
z. B.	zum Beispiel

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Patiromer (als Patiromer Sorbitex Calcium)
Handelsname:	Veltassa®
ATC-Code:	V03AE09
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße ^a
12653150	EU/1/17/1179/001	8,4 g	30 Beutel
Nicht zutreffend ^a	EU/1/17/1179/002		60 Beutel
Nicht zutreffend ^a	EU/1/17/1179/003		90 Beutel
Nicht zutreffend ^a	EU/1/17/1179/004	16,8 g	30 Beutel
Nicht zutreffend ^a	EU/1/17/1179/005		60 Beutel
Nicht zutreffend ^a	EU/1/17/1179/006		90 Beutel
Nicht zutreffend ^a	EU/1/17/1179/007	25,2 g	30 Beutel
Nicht zutreffend ^a	EU/1/17/1179/008		60 Beutel
Nicht zutreffend ^a	EU/1/17/1179/009		90 Beutel

a: Es wird lediglich die 30 Beutel Packungsgröße der Wirkstärke 8,4 g auf dem deutschen Markt verfügbar sein.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Patiomer ist angezeigt zur Behandlung einer Hyperkaliämie bei Erwachsenen (1). Patiomer wird als orale Suspension eingenommen, wobei die empfohlene Initialdosis 8,4 g Patiomer einmal täglich beträgt. Basierend auf dem Serumkaliumspiegel (sK) und des angestrebten sK-Wertes kann die tägliche Dosis angepasst werden. Diese kann in wöchentlichen oder auch längeren Intervallen um 8,4 g bis zu einer maximalen Dosis von 25,2 g einmal täglich angepasst werden. Sollte der sK unterhalb des gewünschten Zielbereiches fallen, so ist die Dosis zu reduzieren oder die Behandlung abubrechen (1).

Patiomer ist ein nicht-absorbierbares Kationenaustauscher-Polymer oder auch Kationenaustauscherharz genannt, welches ein Calcium-Sorbitol-Gegenion enthält. Es erhöht die fäkale Kaliumexkretion durch die Bindung von Kalium im Lumen des Gastrointestinaltraktes. Die Bindung von Kalium reduziert die Konzentration des freien Kaliums im gastrointestinalen Lumen und entfernt das Kalium mit den Faeces aus dem Körper, wodurch der sK sinkt (1-3).

Allgemeine Grundlagen der Hyperkaliämie

Hyperkaliämie ist eine potenziell lebensbedrohliche Elektrolytstörung, die vorliegt, wenn der sK über einen Wert von 5,0 mmol/l steigt (4-6). Bei einer Unterschreitung des sK-Wertes von 3,5 mmol/l spricht man von einer Hypokaliämie. In der Fachwelt gibt es variierende Angaben zum Normbereich des sK. In der gängigen Literatur gilt, dass der Normbereich des sK bei 3,5 mmol/l bis 5,0 mmol/l liegt (7, 8). Die Hyperkaliämie kann in drei Schweregrade eingeteilt werden:

- Milde Hyperkaliämie: sK > 5,0-< 5,5 mmol/l
- Moderate Hyperkaliämie: sK 5,5-<6,0 mmol/l
- Schwere Hyperkaliämie: sK \geq 6,0 mmol/l (2, 9).

Ursachen der Hyperkaliämie

Die Kaliumausscheidung erfolgt hauptsächlich durch die Nieren über den Urin und beginnt etwa 30 Minuten nach einer Kaliumaufnahme durch die Nahrung. Der größte Teil des im Körper verbleibenden Kaliums, der nicht über den Urin ausgeschieden wird, gelangt in den intrazellulären Raum. Insulin, die β -adrenerge Wirkung der Katecholamine sowie das in der Nebennierenrinde gebildete Steroidhormon Aldosteron spielen eine maßgebliche Rolle bei der Kaliumumverteilung. Für die Kaliumaufnahme in die Muskulatur und Leber sind die Katecholamine verantwortlich, während Aldosteron die Kaliumausscheidung im Kolon fördert. Zudem beeinflussen der Säure-Basen-Haushalt und die Osmolalität des Serums die zelluläre Kaliumaufnahme (10-12).

Die Ursachen der Hyperkaliämie liegen zum einen in einer gestörten Kaliumumverteilung, also einer Verschiebung von Kalium zwischen intra- und extrazellulärem Raum, in einer verminderten renalen Kaliumausscheidung oder in einer Kombination beider Zustände. Eine übermäßige Kaliumaufnahme mit der Nahrung führt nur bei einer gleichzeitigen Nierenfunktionsstörung zu einer Hyperkaliämie. Da die Nieren den Hauptteil der Kaliumausscheidung verantworten, tritt eine Hyperkaliämie häufig bei akutem Nierenversagen, chronischer Niereninsuffizienz oder diabetischer Nephropathie auf (11-13). Ferner haben Patienten mit Herzinsuffizienz ein erhöhtes Risiko eine Hyperkaliämie zu entwickeln, da eine Herzinsuffizienz oft mit einer reduzierten Nierenfunktion assoziiert ist und weitere Komorbiditäten, wie Diabetes mellitus das Auftreten einer Hyperkaliämie zusätzlich begünstigen (13, 14).

Diabetes mellitus begünstigt dahingehend die Entstehung einer Hyperkaliämie, als dass eine auftretende Hyperglykämie eine osmotische Schrumpfung des intrazellulären Raumes verursacht, wodurch Kalium und Wasser aus den Zellen austritt und es zu einer Ketoazidose kommt. Zudem bewirkt der Insulinmangel eine Hemmung der Kaliumaufnahme in die Muskel- und Fettzellen.

Eine Hyperkaliämie kann auch bei nierengesunden Menschen durch die oben erwähnte gestörte Kaliumumverteilung zwischen intra- und extrazellulärem Raum auftreten. Ursachen hierfür können z. B. sein: Verbrennungen, Katabolismus nach Traumata, ischämische Muskelnekrosen und rapider Zellverfall, beispielsweise durch Tumorlyse, Rhabdomyolyse oder Hämolyse (12, 15).

Auch endokrine Ursachen, wie ein hyporeninämischer Hypoaldosteronismus, der mit einer Kaliumtransportstörung im kortikalen Sammelrohr der Niere verbunden ist, können zur Hyperkaliämie führen (12, 16).

Arzneimittelinduzierte Hyperkaliämie tritt vor allem bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen und chronischer Niereninsuffizienz auf, da sie häufig mit Arzneimitteln wie β -Blockern und vor allem Renin-Angiotensin-Aldosteron-System Inhibitoren (RAASi) behandelt werden, die eine Hyperkaliämie hervorrufen können (11, 16-18). Des Weiteren können auch Antibiotika, nichtsteroidale Antirheumatika, kaliumsparende Diuretika sowie Immunsuppressiva eine Arzneimittel-induzierte Hyperkaliämie induzieren (11, 16, 19).

Symptome

Kalium ist im menschlichen Körper hauptsächlich intrazellulär lokalisiert. Zwischen dem intra- und extrazellulären Raum herrscht ein Konzentrationsgradient von 30:1. Dieser Konzentrationsgradient ist vorrangig für das Ruhemembranpotenzial, die neuromuskuläre Erregbarkeit und die kardiale Schrittmacheraktivität verantwortlich. Geringe Änderungen der extrazellulären Kaliumkonzentration können zu wesentlichen elektrophysiologischen Störungen führen. Eine Erhöhung des extrazellulären Kaliumspiegels hat ein weniger negatives Ruhemembranpotenzial zur Folge, wodurch es zur Blockierung des atrioventrikulären Knotens kommen kann. Klinisch äußert sich dies in Veränderungen des Elektrokardiogramms. In schwerwiegenden Fällen resultiert diese Veränderung in Bradyarrhythmien, ventrikulären Fibrillationen oder Asystolien (10-12, 15, 16).

Neben diesen lebensbedrohlichen kardialen Symptomen kann es bei der Hyperkaliämie zu neuromuskulären Symptomen kommen, wie allgemeine Muskelschwächen, Parästhesien, Muskelzuckungen, gesteigerte Reflexe, Paresen sowie schweren respiratorischen Depressionen (11, 20).

Wirkmechanismus von Patiromer

Patiromer wird als orale Suspension zur Behandlung einer Hyperkaliämie bei Erwachsenen angewendet. Die aktive chemische Substanz, auch RLY5016S (Patiromer) genannt, gehört zur pharmakologischen Klasse der Kaliumbinder. Calcium und Sorbitol bilden den Gegenion-Komplex zum negativ geladenen und vernetzten Polymeranion (21). Sorbitol stabilisiert die Kohlenstoff-Fluor-Bindung und minimiert die Freisetzung von Fluoridionen aus dem Polymer. Eine durchschnittliche tägliche Dosis Patiromer von 8,4 g enthält 4 g Sorbitol. Diese tägliche Menge Sorbitol ist 13-fach niedriger als die geringste Dosis, die benötigt wird, um einen laxativen Effekt beim Menschen auszulösen. Selbst bei der höchsten empfohlenen Tagesdosis Patiromer bewirkt die darin enthaltene Sorbitolmenge keine osmotischen Effekte (22-24).

Patiromer tauscht Calcium gegen andere Kationen wie beispielsweise Kalium, Magnesium und Natrium abhängig vom pH-Wert und der Konzentration der jeweiligen Kationen aus. Kalium wird von Patiromer effektiv aus dem Körper entfernt, da die Kaliumkonzentration im distalen Teil des Kolons, wo Patiromer vorrangig wirkt, höher ist als jene von anderen Kationen. Daraus resultiert eine erhöhte fäkale Kaliumausscheidung und folglich eine Senkung des sK (3, 25, 26). Das Lumen des Kolons ist der ausschlaggebende Ort der Wirkung von Patiromer, da dort Kalium das am häufigsten vorkommende Kation ist und die Verweildauer des Polymers am längsten ist. Da die Verteilung von Patiromer im Körper auf den Gastrointestinaltrakt beschränkt ist, wird es ungefähr nach 24-48 Stunden mit dem Kot ausgeschieden, basierend auf der durchschnittlichen Darmpassagezeit (21, 27-31).

Patiromer zeigte *in vitro* eine Kalium-Bindungskapazität zwischen 8,5-8,8 mmol/g Polymer bei einem physiologischen pH (3, 25, 26). Die Wirkung von Patiromer setzt nach vier bis sieben Stunden nach der Einnahme ein (1). Aufgrund des Zeitpunktes des Wirkeintritts von Patiromer ist dieses nicht zur Behandlung einer potentiell lebensbedrohlichen und daher notfallmäßig zu behandelnden Hyperkaliämie geeignet.

Patiromer wird durch ein Suspensionspolymerisationsverfahren synthetisiert. Diese Technik bringt kugelförmige Perlen hervor, welche einen Durchmesser von ~ 100 µm haben, die fließfähig sind und in wässriger Umgebung geringfügig quellen (25, 32, 33). Die Herstellung von Patiromer als kugelförmige Perlen ist der wesentliche Faktor zur Vermeidung der systemischen Absorption des oral verabreichten Polymers. Die Partikel sind im Durchmesser etwa 100 µm groß, so dass die Absorption durch transzelluläre oder parazelluläre Wege in intestinale Epithelzellen verhindert wird, da diese etwa einen Durchmesser von 50-100 µm aufweisen (21).

Zahlreiche Publikationen konnten zeigen, dass verschieden große Polymerkügelchen, die nicht größer als einen Mikrometer sind, nicht im Blut detektiert werden und nicht in der Leber, Milz, dem Knochenmark oder der Niere akkumulieren. Patiromer passiert den Gastrointestinaltrakt ohne Zersetzung (21, 34-36).

Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Deutschland sind lediglich zwei Wirkstoffe zur Behandlung der Hyperkaliämie zugelassen: Natriumpolystyrolsulfonat (SPS) und Calciumpolystyrolsulfonat (CPS) (Tabelle 2-3). Ausgehend von den zahlreichen Ursachen, die der Hyperkaliämie zu Grunde liegen können, gibt es weitere mögliche, nicht im Anwendungsgebiet zugelassene medikamentöse und nichtmedikamentöse Therapien sowie Kombinationen aus beiden zur Behandlung der Hyperkaliämie. Hierauf wird ausführlich in Modul 3 unter Abschnitt 3.2 eingegangen.

Tabelle 2-3: Zugelassene Arzneimittel zur Behandlung der Hyperkaliämie in Deutschland

Wirkstoff	Anwendungsgebiet
Natriumpolystyrolsulfonat (Poly(styrol-co-divinylbenzol)sulfonsäure (92 : 8), Natriumsalz)	Behandlung der Hyperkaliämie (37-40)
Calciumpolystyrolsulfonat (Poly(styrol-co-divinylbenzol)sulfonsäure (92 : 8), Calciumsalz)	Behandlung der Hyperkaliämie (41-43)

Natriumpolystyrolsulfonat (SPS)

Natriumpolystyrolsulfonat (SPS; Poly(styrol-co-divinylbenzol)sulfonsäure (92 : 8), Natriumsalz) ist ein sogenanntes Austauschharz, das als Pulver zur Herstellung einer Suspension für die orale oder rektale Anwendung zur Behandlung der Hyperkaliämie angewendet wird. Erwachsene können je 15 g SPS oral ein- bis viermal täglich einnehmen, rektal ein- bis zweimal täglich je 30 g. Die Behandlungsdauer mit SPS richtet sich nach dem sK. Dieser muss täglich überwacht werden, da SPS abzusetzen ist, wenn der sK einen Wert von 5 mmol/l unterschreitet. Die Wirkung von SPS tritt mit einer zeitlichen Verzögerung ein. Daher ist SPS nicht zur Behandlung einer lebensbedrohlichen Hyperkaliämie geeignet. Bei stark erhöhtem Blutdruck ist die Einnahme von SPS aufgrund der erhöhten Natriumaufnahme nur mit entsprechender Vorsicht zu geben (37-40).

SPS ist ein Natrium-haltiges Kationenaustauscherharz, das Kalium im Austausch gegen Natrium bindet, da Kalium eine höhere Affinität zu den Bindungsstellen des Harzes hat. Im Wesentlichen erfolgt der Kaliumaustausch im Kolon. Bei der oralen Einnahme von SPS gelangt das Austauschharz in das wasserstoffreiche Milieu des Magens, wobei die am Harz gebundenen Natriumionen im Austausch gegen Wasserstoffionen in Lösung gehen (37).

Während der anschließenden Darmpassage werden die weniger affinen Wasserstoffionen gegen Kalium und andere Ionen ausgetauscht. Bei der rektalen Einnahme gelangt SPS direkt in das Kolon, wo Natrium direkt gegen Kalium und andere Ionen ausgetauscht wird. Das Austauschharz verfügt über eine theoretische Austauschkapazität von 2,8-3,4 mmol Kalium/g Austauschharz. Die tatsächliche Austauschkapazität *in vivo* liegt allerdings bei oraler Verabreichung bei ca. 1 mmol Kalium/g Austauschharz, da ein relativ großer Teil der Austauschkapazität von Ammonium, Magnesium und organischen Ionen in Anspruch genommen wird. Die Austauschkapazität bei der rektalen Anwendung von SPS beträgt 7 %. Entscheidend für die Effektivität des Austausches ist die Verweildauer des Harzes im Körper, deshalb ist die Wirksamkeit von SPS bei der oralen Einnahme dreimal wirksamer als bei der rektalen. Das bei dem Austausch gegen Kalium freigesetzte Natrium wird zu etwa 50 % resorbiert. Poly(styrol-co-divinylbenzol)sulfonsäure wird in Spuren vom Körper resorbiert (37).

Calciumpolystyrolsulfonat (CPS)

Calciumpolystyrolsulfonat (CPS; (Poly(styrol-co-divinylbenzol)sulfonsäure (92 : 8), Calciumsalz) ist wie SPS ein Kationenaustauscherharz zur Behandlung der Hyperkaliämie, jedoch wird Calcium statt Natrium gegen Kalium ausgetauscht. Beispielsweise das CPS Pulver wird zur Herstellung einer Suspension bei Erwachsenen entweder ein bis vier Mal täglich zu je 30 g eingenommen oder rektal durchschnittlich 45-90 g. Falls erforderlich kann ein Klysma alle zwei bis vier Stunden bis zu einer maximalen Dosis von 150 g täglich wiederholt werden (41). Die Dauer der Therapie hängt vom täglich zu kontrollierenden sK ab, muss jedoch zur Vermeidung einer Hypokaliämie bei Unterschreitung des sK unter den Normalbereich (3,8-5,4 mmol/l (41) bzw. < 5,0 mmol/l (42, 43)) abgebrochen werden. CPS hat den gleichen Wirkmechanismus wie SPS mit dem Unterschied, dass das Austausch-kation Calcium und nicht Natrium ist. Das im Kolon freigesetzte Calcium wird zu etwa 10 % resorbiert. Poly(styrol-co-divinylbenzol)sulfonsäure wird nur in Spuren resorbiert (41).

Unterscheidung des Wirkmechanismus von Patiromer zu SPS und CPS

Patiromer hat bei dem pH-Wert des Kolons (pH 6,5) ungefähr eine zweifach höhere Kapazität Kalium zu binden als Polystyrolsulfonate. Das Patiromer-Polymer hat ein geringeres Molekulargewicht pro Kaliumbindungsstelle als Polystyrolsulfonate, wodurch Patiromer über eine höhere absolute Bindungskapazität verfügt (3). Bezogen auf SPS ist das Austausch-kation bei Patiromer Calcium anstatt Natrium. Dadurch werden die Risiken der Flüssigkeitsretention und des Bluthochdrucks, verursacht durch die steigende Natriumlast, minimiert. Dies ist für Patienten mit einem hohen Hyperkaliämie-Risiko aufgrund ihrer zugrundeliegenden Erkrankungen (z. B. Nieren- und Herzinsuffizienz) von Bedeutung, da diesen Patienten oft eine Flüssigkeitsrestriktion angeraten wird (21, 22). SPS sollte im Gegensatz zu Patiromer bei stark erhöhtem Blutdruck wegen der erhöhten Natriumaufnahme nur mit Vorsicht verabreicht werden (37, 40). Weitere Informationen zur Differenzierung von Patiromer zu SPS und CPS kann der Tabelle 2-4 entnommen werden.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-4: Differenzierung von Patiromer gegenüber SPS/CPS

Patiromer	SPS/CPS
<ul style="list-style-type: none"> • Austausch von Calcium gegen Kalium 	<ul style="list-style-type: none"> • Nur SPS: Austausch Natrium gegen Kalium, damit Freisetzung von Natrium
<ul style="list-style-type: none"> • Einnahme 1 x täglich 	<ul style="list-style-type: none"> • Einnahme 2-3 x oder 4 x täglich laut Fachinformation (70 kg Körpergewicht Erhaltungsdosis)
<ul style="list-style-type: none"> • 80 ml 	<ul style="list-style-type: none"> • 200-300 ml (oder 400ml) Flüssigkeit muss bei der Einnahme zugeführt werden
<ul style="list-style-type: none"> • Zu Beginn wöchentliche Kontrolle, dann längere Intervalle 	<ul style="list-style-type: none"> • Tägliche Kontrolle des Kaliumwertes erforderlich
<ul style="list-style-type: none"> • Enthält eine geringe Menge Sorbitol 	<ul style="list-style-type: none"> • Gleichzeitige Anwendung von Sorbitol muss dringend vermieden werden, da es zu schwerwiegenden Nebenwirkungen im Gastrointestinaltrakt (Nekrosen), mit Perforationen bis hin zu fatalen Verläufen, kommen kann.
<ul style="list-style-type: none"> • Hypokaliämie bei 2,3 % über 52 Wochen (AMETHYST-DN Studie) 	<ul style="list-style-type: none"> • Überdosierung möglich (Hypokaliämie; Häufigkeit nicht bekannt)
<ul style="list-style-type: none"> • Anwendung oral 	<ul style="list-style-type: none"> • Auch rektale Anwendung möglich
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-5: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Veltassa® ist für die Behandlung einer Hyperkaliämie bei Erwachsenen indiziert.	nein	19.07.2017	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen.

Die in Tabelle 2-5 angegebenen Informationen sind der Fachinformation von Patiromer (1) und dem Zulassungsbescheid der Europäischen Kommission vom 19.07.2017 (44) zu entnehmen.

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-6 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-6: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-6 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zum Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen Code (ATC)-Code in Tabelle 2-1 wurden der Fachinformation von Patiromer entnommen (1). Die in Tabelle 2-2 angegebenen Informationen entstammen der Fachinformation von Patiromer (1). Die Beschreibung der Wirkmechanismen in Abschnitt 2.1.2 sind den Informationen einer orientierenden Literaturrecherche in der Datenbank Medline, internen Quellen von Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH und den Fachinformationen von Patiromer, Resonium[®] A, CPS Pulver, Anti-Kalium Na, Granulat, Elutit[®]-Natrium AS-Pulver, Elutit[®]-Natrium-Granulat, Elutit[®]-Calcium-Pulver und Elutit[®]-Calcium-Granulat entnommen (1, 37-43).

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma. Fachinformation Veltassa® (Stand: 07/2017). 2017.
2. Packham DK, Kosiborod M. Potential New Agents for the Management of Hyperkalemia. American journal of cardiovascular drugs : drugs, devices, and other interventions. 2016;16(1):19-31.
3. Li L, Harrison SD, Cope MJ, Park C, Lee L, Salaymeh F, et al. Mechanism of Action and Pharmacology of Patiromer, a Nonabsorbed Cross-Linked Polymer That Lowers Serum Potassium Concentration in Patients With Hyperkalemia. Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics. 2016;21(5):456-465.
4. Heart Failure Society of America, Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, Collins SP, Ezekowitz JA, et al. Executive Summary: HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. J Card Fail. 2010;16(6):475-539.
5. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Chronic kidney disease in adults: assessment and management (Clinical guideline). 2015.
6. National Kidney Foundation Inc. NKF KDOQI Guidelines - Clinical Practice Guidelines on Hypertension and Antihypertensive Agents in Chronic Kidney Disease (Guideline 11). 2004. Aufgerufen am: 08.08.2017. Verfügbar unter: http://www2.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_bp/guide_11.htm.
7. American College of Physicians, Internal Medicine, Doctors for Adults. Laboratory Values. 0000.
8. Chaitman M, Dixit D, Bridgeman MB. Potassium-Binding Agents for the Clinical Management of Hyperkalemia. Pharmacy and Therapeutics. 2016;41(1):43-50.
9. Einhorn LM, Zhan M, Hsu VD, Walker LD, Moen MF, Seliger SL, et al. The frequency of hyperkalemia and its significance in chronic kidney disease. Arch Intern Med. 2009;169(12):1156-1162.
10. Gross P, Passauer J. Störungen des Kaliumhaushaltes. Internist (Berl). 1998;39(8):810-814.
11. Rüchardt A. Hyperkaliämie. DoctorConsult - The Journal Wissen für Klinik und Praxis 1. 2011:e211-e214.
12. Stein G, Ritz E. Klinik und Diagnostik der Hyperkaliämie. Dtsch Med Wochenschr. 1990;115(23):899-902.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

13. Schmitt R. Hyperkalemie: Was dürfen wir von den neuen Kaliumsenkern erwarten? Internist (Berl). 2015;56(7):779-783.
14. Desai AS, Swedberg K, McMurray JJ, Granger CB, Yusuf S, Young JB, et al. Incidence and predictors of hyperkalemia in patients with heart failure: an analysis of the CHARM Program. J Am Coll Cardiol. 2007;50(20):1959-1966.
15. Lehnhardt A, Kemper MJ. Pathogenesis, diagnosis and management of hyperkalemia. Pediatr Nephrol. 2011;26(3):377-384.
16. Kovesdy CP. Management of Hyperkalemia: An Update for the Internist. Am J Med. 2015;128(12):1281-1287.
17. Michel A, Martin-Perez M, Ruigomez A, Garcia Rodriguez LA. Risk factors for hyperkalaemia in a cohort of patients with newly diagnosed heart failure: a nested case-control study in UK general practice. European journal of heart failure. 2015;17(2):205-213.
18. Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO 2012 Clinical Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Official Journal of the International Society of Nephrology. 2013;3(1).
19. Dunn JD, Benton WW, Orozco-Torrentera E, Adamson RT. The burden of hyperkalemia in patients with cardiovascular and renal disease. Am J Manag Care. 2015;21(15 Suppl):s307-315.
20. Weiner ID, Wingo CS. Hyperkalemia: a potential silent killer. J Am Soc Nephrol. 1998;9(8):1535-1543.
21. Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Code Classification Application. 2016.
22. Epstein M, Pitt B. Recent advances in pharmacological treatments of hyperkalemia: focus on patiromer. Expert opinion on pharmacotherapy. 2016;17(10):1435-1448.
23. Bakris GL, Weir MR, Epstein M. Letter to the Editor. Journal of Cardiovascular Disease & Diagnosis. 2016;4(2).
24. U.S. Government Publishing Office. Electronic Code of Federal Regulations. §184.1835 Sorbitol.: 2017. Aufgerufen am: 08.08.2017. Verfügbar unter: http://www.ecfr.gov/cgi-bin/text-idx?SID=187ea7910b1d12cb901a78a72ca252a6&mc=true&node=se21.3.184_11835&rgn=div8.
25. Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, Mayo MR, Garza D, Stasiv Y, et al. Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. N Engl J Med. 2015;372(3):211-221.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

26. Vu BN, De Castro AM, Shottland D, Frishman WH, Cheng-Lai A. Patiromer: The First Potassium Binder Approved in Over 50 Years. *Cardiology in review*. 2016;24(6):316-323.
27. Metcalf AM, Phillips SF, Zinsmeister AR, MacCarty RL, Beart RW, Wolff BG. Simplified assessment of segmental colonic transit. *Gastroenterology*. 1987;92(1):40-47.
28. Proano M, Camilleri M, Phillips SF, Brown ML, Thomforde GM. Transit of solids through the human colon: regional quantification in the unprepared bowel. *The American journal of physiology*. 1990;258(6 Pt 1):G856-862.
29. Rao SS, Kuo B, McCallum RW, Chey WD, DiBaise JK, Hasler WL, et al. Investigation of colonic and whole-gut transit with wireless motility capsule and radiopaque markers in constipation. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2009;7(5):537-544.
30. Read NW, Miles CA, Fisher D, Holgate AM, Kime ND, Mitchell MA, et al. Transit of a meal through the stomach, small intestine, and colon in normal subjects and its role in the pathogenesis of diarrhea. *Gastroenterology*. 1980;79(6):1276-1282.
31. Wu MJ, Chang CS, Cheng CH, Chen CH, Lee WC, Hsu YH, et al. Colonic transit time in long-term dialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 2004;44(2):322-327.
32. Bushinsky DA, Williams GH, Pitt B, Weir MR, Freeman MW, Garza D, et al. Patiromer induces rapid and sustained potassium lowering in patients with chronic kidney disease and hyperkalemia. *Kidney international*. 2015;88(6):1427-1433.
33. Weir MR, Bakris GL, Bushinsky DA, Mayo MR, Garza D, Stasiv Y, et al. Supplementary Appendix - Patiromer in patients with kidney disease and hyperkalemia receiving RAAS inhibitors. *N Engl J Med*. 2015;372(3):211-221.
34. Jani P, Halbert GW, Langridge J, Florence AT. The uptake and translocation of latex nanospheres and microspheres after oral administration to rats. *The Journal of pharmacy and pharmacology*. 1989;41(12):809-812.
35. Jani P, Halbert GW, Langridge J, Florence AT. Nanoparticle uptake by the rat gastrointestinal mucosa: quantitation and particle size dependency. *The Journal of pharmacy and pharmacology*. 1990;42(12):821-826.
36. Jung T, Kamm W, Breitenbach A, Kaiserling E, Xiao JX, Kissel T. Biodegradable nanoparticles for oral delivery of peptides: is there a role for polymers to affect mucosal uptake? *European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics : official journal of Arbeitsgemeinschaft für Pharmazeutische Verfahrenstechnik eV*. 2000;50(1):147-160.
37. Sanofi-Aventis Deutschland GmbH. Fachinformation Resonium® A (Stand: 09/2013). 2013.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

38. Dr. Felgenträger & Co. Fachinformation Elutit[®]-Natrium AS-Pulver (Stand: 02/2017). 2017.
39. Dr. Felgenträger & Co. Fachinformation Elutit[®]-Natrium-Granulat (Stand: 02/2017). 2017.
40. MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG. Fachinformation Anit-Kalium Na, Granulat (Stand: 11/2013). 2013.
41. TEVA GmbH. Fachinformation CPS Pulver (Stand: 07/2015). 2015.
42. Dr. Felgenträger & Co. Fachinformation Elutit[®]-Calcium-Pulver (Stand: 02/2017). 2017.
43. Dr. Felgenträger & Co. Fachinformation Elutit[®]-Calcium-Granulat (Stand: 02/2017). 2017.
44. European Commission. Commission Implementing Decision of 19.07.2017 granting marketing authorisation under Regulation (EC) No 726/2004 of the European Parliament and of the Council for "Veltassa - patiomer", a medicinal product for human use. 2017.