

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

OsvaRen, 435 mg + 235 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę powlekana zawiera:

Wapnia octan bezwodny 435,00 mg (*Calcii acetat*), co odpowiada 110 mg wapnia, i magnezu węglan ciężki 235,00 mg (*Magnesium subcarbonas ponderosus*), co odpowiada 60 mg magnezu.

Substancje pomocnicze: Każda tabletkę powlekana zawiera maksymalnie 5,6 mg sodu i 50,00 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletkę powlekana.

Tabletkę powlekana, koloru białego lub żółtawego, podłużna, z jedną linią podziału.

Linia podziału na tabletkę tylko ułatwia przełamanie w celu ułatwienia połknięcia, a nie podzielenia na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie hiperfosfatemii związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u pacjentów poddawanych dializom (hemodializom, dializom otrzewnowym).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli:

3 do 10 tabletek powlekanych na dobę, w zależności od stężenia fosforanów w surowicy. Dawkę dobową należy podzielić w zależności od liczby posiłków przyjmowanych w ciągu doby (zwykle trzy w ciągu doby).

Zalecana dawka początkowa to trzy tabletki na dobę.

Jeśli to konieczne, dawkę można zwiększyć do maksymalnie 12 tabletek powlekanych na dobę.

Aby uzyskać zwiążanie maksymalnej ilości fosforanów, OsvaRen należy przyjmować wyłącznie razem z posiłkiem, produktu nie należy rozkruszać ani żuć.

W celu łatwiejszego połknięcia, tabletki należy przyjmować razem z niewielką ilością płynu.

W przypadku, gdy pacjent ma trudności z połknięciem tabletek ze względu na ich wielkość, aby uniknąć pojawienia się smaku kwasu octowego, tabletki należy przełamywać wzdłuż linii podziału bezpośrednio przed połknięciem,

Ponieważ szybkość i (lub) stopień wchłaniania innych leków doustnych przyjmowanych równocześnie z produktem OsvaRen mogą się zmieniać, dlatego nie należy przyjmować tych leków w ciągu 2 godzin przed przyjęciem i 3 godzin po przyjęciu produktu OsvaRen.

W przypadku pominięcia dawki, należy przyjąć następną dawkę o zwykłej porze (nie należy uzupełniać pominiętej dawki).

OsvaRen może być stosowany przez długi okres.

Stosowanie u dzieci i młodzieży:

Nie ma wystarczających informacji dotyczących stosowania produktu OsvaRen w tej grupie pacjentów, dlatego podawanie produktu OsvaRen nie jest zalecane u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz punkt 4.4).

4.3 Przeciwwskazania

OsvaRen jest przeciwwskazany u pacjentów z:

- hipofosfatemią,
- hiperkalcemią z objawami klinicznymi lub bez objawów klinicznych, np. w wyniku przedawkowania witaminy D, zespołu paranowotworowego (rak oskrzela, rak piersi, rak nerki, szpiczak mnogi), przerzutów nowotworowych do kości, sarkoidozy lub osteoporozy spowodowanej unieruchomieniem,
- zwiększonym do ponad 2 mmol/l stężeniem magnezu w surowicy i (lub) objawami hipermagnezemii,
- blokiem przedsionkowo-komorowym III stopnia,
- miastenią,
- nadwrażliwością na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie leków wiążących fosforan powinno być poprzedzone poinstruowaniem pacjenta na temat przyjmowania w diecie fosforanów i może zależeć od rodzaju dializoterapii, którą pacjent otrzymuje.

OsvaRen może być stosowany wyłącznie z zachowaniem środków ostrożności (tylko ze stałym monitorowaniem stężeń wapnia, magnezu i fosforanu w surowicy) w przypadku ciężkiej hiperfosfatemii z iloczynem wapniowo-fosforanowym większym niż 5,3 mmol²/l², jeśli występują:

- oporność na leczenie,
- hiperkaliemia oporna na leczenie,

- klinicznie istotna bradykardia lub blok przedsionkowo-komorowy II stopnia z bradykardią.

Należy prowadzić stałe monitorowanie stężeń fosforanu, magnezu i wapnia w surowicy oraz iloczynu wapniowo-fosforanowego, szczególnie w przypadku równoczesnego stosowania produktów witaminy D i diuretyków tiazydowych.

Duże dawki oraz długotrwałe podawanie produktu OsvaRen mogą powodować hipermagnezemię. Przeważnie jest ona bezobjawowa, ale w niektórych przypadkach obserwuje się objawy ogólnoustrojowe.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek otrzymujących produkt OsvaRen mogą wystąpić epizody hiperkalcemiczne, szczególnie jeśli jednocześnie są leczeni metabolitami witaminy D.

Pacjentów należy ostrzec o możliwości wystąpienia objawów hiperkalcemii.

Objawy i leczenie hipermagnezemii oraz hiperkalcemii, patrz punkt 4.9.

Podczas długotrwałej terapii produktem OsvaRen należy zwrócić uwagę na postępujące lub pojawiające się zwapnienie naczyń i tkanek miękkich. Ryzyko zmniejsza się po zmniejszeniu iloczynu wapniowo-fosforanowego do $< 4,5 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$.

U pacjentów przyjmujących glikozydy naparstnicy, OsvaRen można stosować tylko pod kontrolą EKG i przy monitorowaniu stężenia wapnia w surowicy.

Zwiększona podaż soli wapnia może powodować wytrącanie się kwasów tłuszczowych i żółciowych w postaci mydeł wapniowych. Może to prowadzić do zaporów.

Aby uniknąć sumowania się dawek wapnia lub magnezu, należy zalecić pacjentowi skonsultowanie się z lekarzem, przed rozpoczęciem przyjmowania leków zobojętniających sok żołądkowy, zawierających wapń lub magnez.

W przypadku biegunki dawkowanie produktu OsvaRen należy zmniejszyć.

OsvaRen zawiera sacharozę. Pacjenci z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy nie powinni stosować tego produktu.

OsvaRen zawiera sól. Należy to wziąć pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

Stosowanie u dzieci i młodzieży:

Nie ma wystarczających informacji dotyczących stosowania produktu OsvaRen w tej grupie pacjentów. Dlatego podawanie produktu OsvaRen nie jest zalecane u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Aby zapobiec interakcji między lekiem OsvaRen i innymi określonymi, jednocześnie przyjmowanymi doustnie lekami (wymienione w punkcie 4.5), nie należy ich podawać w ciągu 2 godziny przed i 3 godzin po przyjęciu leku OsvaRen (patrz punkt 4.2).

OsvaRen wpływa na wchłanianie tetracyklin, doksycykliny, bisfosfonianów, fluorków, niektórych chinolonów (inhibitorów gyrazy), jak cyprofloksacyna i norfloksacyna, niektórych cefalosporyn, jak cefpodoksym i cefuroksym, ketokonazolu, produktów estramustyny, leków przeciwcholinergicznym, cynku, kwasu urso- i chenodeoksycholowego oraz halofantryny.

W przypadku leczenia doustnymi produktami żelaza, szczególną uwagę należy zwrócić na fakt, że jednoczesne przyjmowanie magnezu może wpływać na wchłanianie żelaza.

Witamina D i jej pochodne zwiększają wchłanianie wapnia. Diuretyki tiazydowe zmniejszają wydalanie wapnia przez nerki. Dlatego w przypadku równoczesnego podawania produktu OsvaRen i tiazydów lub pochodnych witaminy D, konieczne jest kontrolowanie stężenia wapnia w surowicy (patrz punkt 4.4).

Wrażliwość na glikozydy, i tym samym ryzyko arytmii, są zwiększone z powodu zwiększonego stężenia wapnia w surowicy (patrz punkt 4.4). Działanie antagonistów wapnia może być zmniejszone. Stosowanie adrenaliny u pacjentów ze zwiększonym stężeniem wapnia w surowicy może prowadzić do ciężkiej arytmii.

Skojarzenie magnezu węglanu, wodorotlenku magnezu i wodorotlenku glinu z lewotyroksyną może powodować zwiększone wchłanianie lewotyroksyny.

Jednoczesne przyjmowanie estrogenów i produktu OsvaRen może zwiększać wchłanianie wapnia.

Sole magnezu mogą adsorbować digoksynę w przewodzie pokarmowym, zmniejszając jej biodostępność. Może być adsorbowana nitrofurantoina, co zmniejsza jej biodostępność i prawdopodobnie jej działanie przeciwbakteryjne. Ponadto może zmniejszyć się wchłanianie penicylaminy w przewodzie pokarmowym i prawdopodobnie jej działanie farmakologiczne.

4.6 Ciąża i laktacja

Nie są dostępne dane z badań klinicznych ani dane z badań na zwierzętach dotyczące produktu OsvaRen. Nie wiadomo, czy OsvaRen może działać uszkadzająco na płód, jeśli jest podawany w czasie ciąży, oraz czy może wpływać na płodność. Dlatego OsvaRen może być podawany kobietom w ciąży tylko wtedy, gdy potencjalne korzyści jednoznacznie przewyższają ryzyko.

Wapnia octan i magnezu węglan przenikają do mleka matki (patrz punkt 5.2). Karmienie piersią nie jest zalecane w czasie leczenia produktem OsvaRen.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie dotyczy.

4.8 Działania niepożądane

Bardzo często: ($\geq 1/10$)

Często: ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

Niezbyt często: ($\geq 1/1\ 000$ i $< 1/100$)

Rzadko: ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1\ 000$)

Bardzo rzadko: ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Zaburzenia żołądka i jelit:

Często:

Luźne stolce, dolegliwości żołądkowo-jelitowe, jak nudności, anoreksja, uczucie pełności, odbijanie, zaparcie, biegunka.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Często:

Hiperkalcemia bezobjawowa lub objawowa, bezobjawowa hipermagnezemia.

Niezbyt często:

Hiperkalcemia objawowa o nasileniu umiarkowanym do ciężkiego, objawowa hipermagnezemia.

Bardzo rzadko:

Hiperkaliemia, zaburzenia mineralizacji kości spowodowane magnezem.

Objawy hiperkalcemii i hipermagnezemii, patrz punkt 4.9.

4.9 Przedawkowanie

Ostra hipermagnezemia (bezobjawowa lub z ostrą toksycznością ogólnoustrojową) hamuje zarówno ośrodkowe, jak i obwodowe przewodnictwo nerwowe w wyniku zmniejszenia uwalniania acetylocholino. Toksyczność układowa występuje od stężenia w surowicy 2,5 mmol/l, ciężkie neurotoksyczne objawy niepożądane występują przy stężeniach w surowicy 3 mmol/l i większych. Przy stężeniach 2,5–5,0 mmol/l obserwowano zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, anoreksję, zaparcia), kurcz pęcherza, osłabienie mięśni, letarg, brak odruchów ścięgnistych głębokich, zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego oraz komorowego.

W przypadku, gdy stężenie magnezu w surowicy wynosi 5–10 mmol/l, obserwowano niedociśnienie tętnicze wywołane rozszerzeniem naczyń, niedrożność porażenną jelit, wiotki niedowład i śpiączkę. Przy stężeniach większych niż 10 mmol/l występuje zatrzymanie oddechu i akcji serca.

Objawami hiperkalcemii są początkowo osłabienie mięśni i zaburzenia żołądkowo-jelitowe (ból brzucha, zaparcie, nudności i wymioty). Ciężka hiperkalcemia charakteryzuje się zaburzeniami świadomości (np. letargiem, dezorientacją, osłupieniem, a w skrajnych przypadkach także śpiączką) i letargiem. U pacjentów ze stężeniem wapnia w surowicy większym niż 3,5 mmol/l możliwy jest przełom hiperkalcemiczny objawiający się:

- poliurią, polidypsją,
- nudnościami, anoreksją, zaparciem, zapaleniem trzustki (rzadko),

- arytmia, skróceniem odstępu QT, adynamią, nadciśnieniem,
- osłabieniem mięśni aż do rzekomego niedowładu,
- psychozą, sennością prowadzącą do śpiączki.

Długotrwałe przedawkowanie może prowadzić do rozwoju adynamicznej choroby kości.

Leczenie w przypadkach nagłych:

Leczenie hipermagnezemii, oprócz leczenia objawowego, polega na zmniejszeniu stężenia magnezu w płynie dializacyjnym i zmniejszeniu dawki produktu OsvaRen.

Jeśli stężenie wapnia w surowicy jest większe niż 2,5 mmol/l, należy, oprócz leczenia objawowego, rozważyć zmniejszenie dawki i (lub) zmniejszenie stężenia wapnia w płynie dializacyjnym do 1,25 mmol/l. W przypadku hiperkalcemii (stężenia wapnia w surowicy > 2,75 mmol/l) stosowanie produktu OsvaRen należy czasowo przerwać.

U pacjentów ze stężeniem wapnia w surowicy większym niż 3,5 mmol/l postępowanie terapeutyczne polega na przeprowadzeniu zabiegu hemodializy z użyciem płynu dializacyjnego nie zawierającego wapnia. Podczas zabiegu z użyciem płynu dializacyjnego nie zawierającego wapnia, konieczne jest ściśle monitorowanie stężenia wapnia w surowicy, aby zminimalizować ryzyko hipokalcemii i objawów niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w leczeniu hiperkaliemii i hiperfosfatemii; wapnia octan i magnezu węglan.

Kod ATC: V03AE04.

Wapnia octan i magnezu węglan mają zdolność wiązania fosforanów, łączą się w jelitach z fosforanami zawartymi w pożywieniu, tworząc słabo rozpuszczalne sole - fosforany wapnia i magnezu, które następnie są wydalane z kałem. Wapnia octan wykazuje maksymalną zdolność wiązania się z fosforanami przy pH 6–8. Dlatego OsvaRen może być stosowany również jako środek wiążący fosforany u pacjentów z niedokwaśnością lub bezkwaśnością soku żołądkowego.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Jeśli nie powstaną kompleksy **magnezu** z fosforanami lub innymi składnikami odżywczymi zawartymi w pożywieniu, nie związane jony magnezu są biodostępne i są wchłaniane w jelicie.

Wchłanianie magnezu podanego doustnie u zdrowych ludzi zależy od jego podaży.

W doświadczeniach wykazano, że wchłanianie u pacjentów, którzy otrzymali 1,5 mmol magnezu na dobę wynosiło 65%, a u pacjentów, którzy otrzymali 40 mmol na dobę tylko 11%.

Niezwiązane jony **wapnia** są biodostępne i mogą być wchłaniane w jelicie, jeśli nie powstaną nierozpuszczalne kompleksy wapnia z fosforanami z pożywienia lub innymi składnikami pokarmowymi. Wchłanianie wapnia jest regulowane przez mechanizmy hormonalne. Zwiększa się ono wraz ze zwiększeniem dawki oraz w stanach hipokalcemii, a zmniejsza się wraz z wiekiem. W zależności od stężenia witaminy D i przyjętej dawki, frakcjonowane wchłanianie może wynosić 10-35 %. Stosowanie większych dawek powoduje mniejsze zwiększenie ilości wchłanianej. Normalna dobową ilość przyjmowana z pożywieniem wynosi ok. 1000 mg.

Dystrybucja

Całkowita ilość **magnezu** w organizmie to około 20–28 g. U zdrowych dorosłych około 53% całkowitej zawartości magnezu w organizmie znajduje się w kościach, 27% w mięśniach, 19% w tkankach miękkich, a mniej niż 1% w przestrzeni pozakomórkowej. Większość magnezu wewnątrzkomórkowego występuje w postaci związanej.

Całkowita ilość **wapnia** u człowieka o masie ciała 70 kg to około 1250 g (31 mol), z czego 99% znajduje się w kościach i zębach. Około 1 g znajduje się w osoczu i płynie pozakomórkowym, a 6 do 8 g w samych tkankach. Wartości prawidłowe wapnia całkowitego w surowicy różnią się pomiędzy różnymi laboratoriami klinicznymi, w zależności od zastosowanych metod oznaczania i mieszczą się w zakresie 2,15 – 2,57 mmol/l. Około 40 do 45% tej ilości jest związane z białkami osocza, około 8 do 10% pozostaje w kompleksach z jonami takimi jak cytrynian, a 45 do 50% występuje w postaci zdysocjowanej jako wolne jony.

Wydalenie

Sole magnezu podane doustnie wydalone są z moczem (frakcja wchłonięta) i z kałem (frakcja niewchłonięta), w małych ilościach przenikają do mleka matki. Magnez przenika przez łożysko.

W warunkach fizjologicznych **wapń** jest wydalany w prawie równych ilościach w moczu i endogennej wydzielinie jelitowej. Hormon przytarczyc, witamina D i diuretyki tiazydowe zmniejszają wydalanie wapnia z moczem, podczas gdy inne diuretyki (pętłowe), kalcytonina i hormon wzrostu zwiększają wydalanie nerkowe. Wydalanie wapnia z moczem zmniejsza się we wczesnej fazie niewydolności nerek, a zwiększa się w ciąży. Wapń jest wydalany również przez gruczoły potowe. Wapń przenika przez łożysko i do mleka matki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Nie przeprowadzono standardowych badań dotyczących genotoksycznego wpływu produktu OsvaRen. Dostępne dane nie wskazują na potencjalne działanie genotoksyczne lub rakotwórcze.

Nie przeprowadzono badań dotyczących toksycznego wpływu produktu OsvaRen na reprodukcję.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

skrobia żelowana, kukurydziana
skrobia kukurydziana
sacharoza
żelatyna
kroskarmeloza sodowa
magnezu stearynian.

Otoczka tabletki:

olej rycynowy oczyszczony
hypromeloza.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Po pierwszym otwarciu pojemnika: 3 miesiące.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik z HDPE z wieczkiem z LDPE. Opakowanie zawiera 180 tabletek powlekanych.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH
61346 Bad Homburg v.d.H.
Niemcy

8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

14443

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

29.02.2008

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**