

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

OsvaRen® 435 mg /235 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 filmsko obložena tableta vsebuje:

435,00 mg kalcijevega acetata, kar ustreza 110 mg kalcija in 235 mg težkega magnezijevega subkarbonata, kar ustreza 60 mg magnezija.

Pomožne snovi: vsaka filmsko obložena tableta vsebuje maksimalno 5,6 mg natrija in 50 mg saharoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Filmsko obložena tableta.

Bele do rumenkaste barve, podolgovata filmsko obložena tableta z razdelilno zarezo.

Razdelilna zareza je namenjena delitvi tablete za lažje požiranje in ne delitvi na enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje hiperfosfatemije, povezane s kronično odpovedjo ledvic pri bolnikih, ki so na dializi (hemodializa, peritonealna dializa).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odrasli

3 do 10 filmsko obloženih tablet na dan, odvisno od serumskih vrednosti fosfata. Dnevni odmerek moramo razdeliti na toliko odmerkov, kolikor je število obrokov na dan (ponavadi tri na dan).

Priporočeni začetni odmerek je tri tablete na dan.

Po potrebi lahko zvečamo odmerek do maksimalno 12 filmsko obloženih tablet na dan.

Da dosežemo maksimalni vezavni učinek fosfata, je potrebno zdravilo OsvaRen® zaužiti skupaj z obrokom, ne sme se ga zdrobiti ali žvečiti.

Da bi tableto lažje pogoltnili, jo je treba vzeti skupaj z nekaj tekočine.

Če so tablete prevelike, da bi jih bolnik pogoltnil, jih je treba tik pred jemanjem prelomiti po zarezi, da bi se izognili nastanku neprijetnega okusa po ocetni kislini.

Ker se lahko hitrost in/ali obseg absorpcije nekaterih drugih peroralnih zdravil pri sočasni uporabi z zdravilom OsvaRen® spremeni, bolniku svetujemo, da ne vzame drugih peroralnih zdravil 2 uri pred in 3 ure po zaužitju zdravila OsvaRen® (glejte poglavje 4.5).

V primeru, da bolniki pozabijo vzeti odmerek, nadaljujejo z naslednjim odmerkom (ni potrebno nadomestiti pozabljenega odmerka).

Zdravilo OsvaRen® se lahko jemlje dolgotrajno.

Otroci in mladostniki:

Ker ni zadostnih podatkov o uporabi zdravila OsvaRen® pri tej skupini bolnikov, ni priporočljivo zdravila predpisati otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let (glejte poglavje 4.4. 'Posebna opozorila in previdnostni ukrepi').

4.3 Kontraindikacije

Zdravilo OsvaRen® je kontraindicirano pri bolnikih:

- s hipofosfatemijo
- s hiperkalcemijo s kliničnimi simptomi ali brez njih, npr.: kot rezultat prekomernega odmerka vitamina D, paraneoplastnega sindroma (bronhialni karcinom, rak dojke, rak ledvičnih celic, plazmacitom), kostnih metastaz, sarkoidoze ali osteoporoze zaradi imobilizacije;
- s povišanimi serumskimi vrednostmi magnezija za več kot 2 mmol/l in/ali simptomi hipermagneziemije;
- z AV blokom 3. stopnje;
- z miastenijo gravis;
- s preobčutljivostjo na zdravilno učinkovino ali na katerokoli pomožno snov.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pred uporabo vezalcev fosfatov je treba z bolnikom opraviti dietetično posvetovanje glede vnosa fosfatov. Dieta je lahko odvisna od vrste dializnega zdravljenja, ki ga bolnik prejema.

Zdravilo OsvaRen® moramo previdno aplicirati (nenehno moramo spremljati serumske vrednosti kalcija, magnezija in fosfata): v primeru hude hiperfosfatemije z nastalim kalcijevim fosfatom, ki presega vrednost 5,3 mmol²/l²,

- če se na terapijo ne odziva,
- pri refraktorni hiperkaliemiji,
- pri klinično pomembni bradikardiji ali AV bloku druge stopnje z bradikardijo.

Potrebno je stalno spremljanje serumskih vrednosti fosfata, magnezija in kalcija ter kalcijevega fosfata, še večji nadzor pa je potreben pri sočasni aplikaciji preparatov vitamina D in tiazidnih diuretikov.

Visoki odmerki in dolgotrajna uporaba zdravila OsvaRen® lahko vodi v hipermagneziemijo. Večinoma je asimptomatska, le v nekaterih primerih so opazili sistemske učinke.

Uporaba zdravila OsvaRen® pri bolnikih s kronično ledvično odpovedjo lahko vodi v hiperkalcemijo, predvsem v kombinaciji z metaboliti vitamina D.

Bolnike je treba opozoriti na možne simptome hiperkalcemije.

Za možne simptome in kako ublažimo hipermagneziemijo in hiperkalcemijo, glejte poglavje 4.9.

Pri dolgotrajni terapiji z zdravilom OsvaRen® moramo biti pozorni na poslabšanje ali pojavljanje kalcifikacij v žilju in mehkem tkivu. Tveganje se zmanjša, če znižamo zmnožek kalcija in fosfata pod $4,5 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$.

Pri bolnikih, ki jemljejo digitalisove glikozide, mora administracija zdravila OsvaRen® potekati pod kontrolo EKG-ja in serumskih vrednosti kalcija.

Vnos povečanih količin kalcijevih soli lahko vodi do obarjanja maščobnih in žolčnih kislin v obliki kalcijevega mila. To lahko povzroči zaprtje.

Bolnikom je treba pred jemanjem antacidov, ki vsebujejo kalcijeve ali magnezijeve soli, svetovati, da se posvetujejo z zdravnikom in se tako izognejo dodatnemu povečanju vnosa kalcija ali magnezija.

V primeru diareje moramo zmanjšati odmere.

Zdravilo OsvaRen® vsebuje saharozo, zato ga ne smemo dati bolnikom, ki imajo redko podedovano obliko fruktozne intolerance, malabsorpcijo glukoze-galaktoze ali pomanjkanje saharozne-izomaltaze

Zdravilo OsvaRen® vsebuje natrij. To je treba upoštevati pri bolnikih, ki so na dieti z manjšim vnosom natrija.

Uporaba pri otrocih in mladostnikih:

Na voljo ni dovolj podatkov o uporabi zdravila OsvaRen® pri tej skupini bolnikov. Zato jemanje zdravila OsvaRen® pri otrocih in mladostnikih do 18. leta odsvetujemo.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Da preprečimo medsebojno delovanje pri hkratni uporabi zdravila OsvaRen® in drugih določenih zdravil, se 2 uri pred in 3 ure po zaužitju zdravila OsvaRen® ne sme vzeti nobenega drugega peroralnega zdravila, ki je navedeno v poglavju 4.5 (glejte poglavje 4.2).

Zdravilo OsvaRen® vpliva na absorpcijo tetraciklinov, doksiciklina, bifosfonatov, fluoridov, nekaterih kinolonov (inhibitorji giraze) kot na primer ciprofloksacina in norfloksacina, nekaterih cefalosporinov, kot na primer cefpodoksima in cefuroksima, ketokonazola, preparatov ekstramustina, antiholinergikov, cinka, urso- in henodezoksiholne kisline in halofantrina.

V primeru dodatnega zdravljenja s peroralnimi preparati železa moramo upoštevati, da sočasno uživanje magnezija lahko vpliva na absorpcijo železa.

Vitamin D in njegovi derivati povečajo absorpcijo kalcija. Tiazidni diuretiki zmanjšajo ledvično izločanje kalcija. Zato je v primeru sočasne aplikacije zdravila OsvaRen® in tiazidov ali derivatov vitamina D, potrebno nadzorovati serumske vrednosti kalcija (glejte poglavje 4.4).

Občutljivost za glikozide in s tem tveganje za nastanek aritmije je povečano pri povišanih serumskih vrednostih kalcija (glejte poglavje 4.4). Učinek kalcijevih antagonistov se lahko zmanjša. Aplikacija adrenalina pri bolnikih s povečanimi serumskimi vrednostmi kalcija lahko vodi v hudo aritmijo.

Kombinacija težkega magnezijevega subkarbonata, hidroksida in aluminijevega hidroksida z levotiroksinom lahko povzroči povečano absorpcijo levotiroksina.

Sočasna uporaba estrogenov z zdravilom OsvaRen® lahko poveča absorpcijo kalcija.

Magnezijske soli lahko adsorbirajo digoksin v prebavnem traktu in s tem zmanjšajo njegovo biološko uporabnost. Lahko pride do adsorpcije nitrofurantoina, s tem se zmanjša njegova biološka uporabnost in morebitni anti-infektivni učinek tega zdravila. Razen tega se lahko zmanjša tudi absorpcija penicilamina v prebavnem traktu, kar lahko zmanjša njegov farmakološki učinek.

4.6 Nosečnost in dojenje

Za zdravilo OsvaRen® na voljo ni podatkov pri živalih, niti kliničnih podatkov. Učinki zdravila OsvaRen® na fetus, če ga dajemo med nosečnostjo, niso znani, prav tako ni znan njegov učinek na plodnost. Zato je dajanje zdravila OsvaRen® nosečnicam in doječim ženskam dovoljena le v primeru, če je to je nujno potrebno.

Kalcijev acetat in težki magnezijev subkarbonat prehajata v materino mleko (glejte poglavje 5.2.). Med jemanjem zdravila OsvaRen® ne priporočamo dojenja.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Podatek ni potreben.

4.8 Neželeni učinki

Zelo pogosti:	($\geq 1/10$)
Pogosti:	($\geq 1/100$ in $< 1/10$)
Občasni:	($\geq 1/1.000$ in $< 1/100$)
Redki:	($\geq 1/10.000$ in $< 1/1.000$)
Zelo redki:	($< 1/10.000$, neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov))

Bolezni prebavil:

Občasni:

Mehka stolica, draženje prebavil, kot na primer nauzea, anoreksija, občutek polnosti, meteorizmi in zaprtje, diareja.

Presnovne in prehranske motnje:

Pogosti:

Hiperkalcemija tako asimptomatska kot simptomatska, asimptomatska hipermagneziemija.

Občasni:

Zmerna do huda simptomatska hiperkalcemija, simptomatska hipermagneziemija.

Zelo redki:

Hiperkaliemija, z magnezijem povzročene motnje kostne mineralizacije.

Za simptome hiperkalcemije in hipermagneziemije glejte poglavje 4.9.

4.9 Preveliko odmerjanje

Akutna hipermagneziemija (brez simptomov ali v obliki akutne sistemske toksičnosti) inhibira izločanje acetilholina in s tem zavre aktivnost centralnega in perifernega živčevja. Sistemsko toksičnost lahko pričakujemo pri serumskih koncentracijah nad 2,5 mmol/l, resni nevrotoksični stranski učinek se pojavi pri serumski koncentraciji nad 3 mmol/l in več. Pri koncentracijah 2,5 – 5,0 mmol/l so opazili gastrointestinalne motnje (slabost, anoreksija, zaprtje), spazem mehurja, mišično šibkost, letargijo, odsotnost kitnih refleksov ter motnje v AV prevodnosti in prevodnosti prekatnega stimulusa. V primeru serumskih vrednosti magnezija od 5 – 10 mmol/l so opazili arterijsko

hipotenzijo, ki jo sproži vazodilatacija, paralitični ileus, ohlapno paralizo in komo. Pri koncentracijah nad 10 mmol/l lahko pride do respiratornega in srčnega zastoja.

Simptomi hiperkalcemije so v začetku predvsem mišična šibkost in gastrointestinalne motnje (trebušne bolečine, zaprtje, slabost in bruhanje). Huda hiperkalcemija se kaže kot motnje zavesti (npr.: letargija, zmedenost, stupor, v skrajnem primeru koma) in letargija. Pri bolnikih s serumskimi vrednostmi kalcija več kot 3,5 mmol/l lahko pride do hiperkalcemične krize s simptomi:

- poliurije, polidipsije
- slabost, anoreksija, zaprtje, pankreatitis (redko)
- aritmije, skrajšanje intervala QT, adinamija, hipertenzija
- mišična šibkost do nastopa pseudo paralize
- psihoza, somnolenca do nastanka kome

Dolgotrajno prekomerno odmerjanje lahko vodi v razvoj adinamične osteopatije.

Urgentno zdravljenje:

Poleg simptomatskega zdravljenja zdravimo hipermagneziemijo, tako da znižujemo koncentracijo magnezija v dializatu in zmanjšamo odmerek zdravila OsvaRen®.

Če serumska koncentracija kalcija poraste na več kot 2,5 mmol/l, moramo poleg simptomatskega zdravljenja zmanjšati odmerek in/ali zmanjšati dializatni kalcij na 1,25 mmol/l. V primeru hiperkalcemije (vrednost kalcija v serumu presega 2,75 mmol/l) moramo zdravljenje z zdravilom OsvaRen® začasno prekiniti. Pri bolnikih s serumskimi vrednostmi kalcija več kot 3,5 mmol/l je interventno zdravljenje s hemodializo, ki ne vsebuje kalcija v dializatu. Med zdravljenjem z dializatom brez kalcija je potrebno natančno nadzorovati serumsko koncentracijo kalcija, da zmanjšamo tveganje hipokalcemije in neželenih kardiovaskularnih reakcij.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Mineralni nadomestki, kalcij in mineralni nadomestki, drugi nadomestki, magnezij

ATC koda: V03AE04 - kalcijev acetat in težki magnezijev subkarbonat.

Ker kalcijev acetat in težki magnezijev subkarbonat vežeta fosfat, se vežeta že na fosfat, ki je v hrani in tvorita slabo topne kalcijeve in magnezijeve fosfatne soli v črevesju, ki se izločijo s fecesom. Kalcijev acetat doseže svojo maksimalno kapaciteto vezave s fosfatom pri pH od 6 - 8. Zato je zdravilo OsvaRen® primeren za vezanje fosfatov tudi pri bolnikih, pri katerih se želodčna kislina zelo malo ali nič ne izloča.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija:

V primeru, da ne pride do obarjanja **magnezijevih** soli, ki bi nastali pri obroku hrane s fosfati ali drugimi hranili, ostanejo raztopljeni magnezijevi ioni biološko uporabni in se absorbirajo v črevesju.

Absorpcija peroralno zaužitega magnezija pri zdravem človeku je odvisna od vnosa. Raziskave so pokazale, da je bil obseg absorpcije pri bolnikih, ki so zaužili 1,5 mmol magnezija na dan 65 %, pri bolnikih, ki so zaužili 40 mmol na dan, pa le 11 %.

Raztopljeni **kalcijevi** ioni so biološko uporabni in se lahko absorbirajo iz črevesja le v primeru, da kalcij ne tvori netopnih kalcijevih soli s fosfati, ki jih vsebuje hrana ali druga hranila. Absorpcija kalcija je pod nadzorom hormonskih regulatornih mehanizmov. Obseg absorpcije se poveča z večanjem odmerka in s stanjem hipokacemije ter se manjša z naraščajočo starostjo. Odvisno od stanja vitamina D in prejetega odmerka, lahko pričakujemo, da bo delež absorpcije od 10 - 35 %. Če apliciramo večji odmerek, se bo absorpcija le malo povečala. Normalni dnevni vnos kalcijevih ionov s hrano je okoli 1000 mg.

Distribucija:

Delež **magnezija** v telesu je približno 20 – 28 g. Zdrav odrasel človek ima 53 % magnezija shranjenega v kosteh, 27 % v mišicah, 19 % v mehkih tkivih in manj kot 1 % zunaj celic. Največji del znotrajceličnega magnezija je vezanega.

Delež kalcija v telesu je okoli 1.250 g (31 molov) pri osebi, ki tehta 70 kg, od tega se 99 % nahaja v kosteh in zobeh. Približno 1 g ga je v plazmi in v zunajcelični tekočini ter 6 – 8 g v tkivih. Referenčne vrednosti za serumski kalcij se razlikujejo glede na klinični laboratorij, odvisne so od metod merjenja, gibljejo pa se od 2,15 – 2,57 mmol/l. Od tega je približno 40 – 50 % vezanega na plazemske proteine, okoli 8 – 10 % v kompleksu z ioni kot na primer s citratom in 45 - 50 % v obliki prostega iona.

Izločanje:

Peroralno zaužite **magnezijske** soli se izločijo z urinom (absorbirani delež) in s fecesom (neabsorbirani delež). Majhne količine prehajajo v materino mleko. Magnezij prehaja skozi placento.

Pod fiziološkimi pogoji se **kalcij** izloči v približno enakih količinah z urinom in endogeno intestinalno sekrecijo. Paratiroidni hormon, vitamin D in tiazidni diuretiki zmanjšajo urinsko izločanje kalcija, medtem ko drugi diuretiki (diuretiki zanke), kalcitonin in rastni hormon povečajo ledvično izločanje. Izločanje kalcija z urinom se zmanjša v zgodnji fazi ledvične odpovedi. Izločanje kalcija z urinom se poveča med nosečnostjo. Kalcij se izloča tudi skozi znojnice. Kalcij prehaja skozi placento in v materino mleko.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Standardne genotoksične študije z zdravilom OsvaRen® niso bile izvedene. Na osnovi veljavnih podatkov se domneva, da ni genotoksičnega ali karcinogenega potenciala.

Študije reproduktivne toksičnosti z zdravilom OsvaRen® niso bile izvedene.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

predgelirani koruzni škrob

koruzni škrob

saharoza

želatina

premrežen natrijev karmelozat

magnezijev stearat

Filmska obloga:
rafinirano ricinusovo olje
hipromeloza.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta
Po prvem odprtju vsebnika: 3 mesece.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Vsebnik shranjujte tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla z vsebnikom iz polietilena visoke gostote in zaporka iz polietilena nizke gostote. Velikost pakiranja: 180 filmsko obloženih tablet.
Na tržišču ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

5363-I-776/11

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

10.2.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

10.2.2011