

Souhrn údajů o přípravku

1 NÁZEV PŘÍPRAVKU

OsvaRen 435 mg / 235 mg potahované tablety

2 KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna potahovaná tableta obsahuje:

Calcii acetat (kalcium-acetát) 435 mg (= calcium 110 mg) a magnesi subcarbonas ponderosus (těžký zásaditý uhličitan hořečnatý) 235 mg (= magnesium 60 mg)

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 5,6 mg sodíku a 50 mg sacharózy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3 LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Bílé až nažloutlé, podlouhlé, potahované tablety s půlicí rýhou.

Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

4 KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba hyperfosfatemie při chronické poruše funkce ledvin u pacientů léčených dialýzou (hemodialýza, peritoneální dialýza).

OsvaRen je indikován k léčbě dospělých.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

3 až 10 potahovaných tablet denně, v závislosti na hladině fosfátů v plazmě. Denní dávka má být rozdělena podle počtu jídel za den (obvykle 3x denně).

Doporučená počáteční dávka jsou 3 tablety denně.

Pokud je to nezbytné, může být dávka zvýšena na maximálně 12 potahovaných tablet denně.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku OsvaRen u dětí a dospívajících nebyla stanovena. Proto se podávání přípravku OsvaRen dětem a dospívajícím mladším 18 let nedoporučuje (viz bod 4.4).

Způsob podání

Pro dosažení maximálního účinku vázání fosfátů musí být OsvaRen užíván pouze s jídlem a nemá být drcen ani žvýkán.

Pro snazší polykání se mají tablety zapít přiměřeným množstvím tekutiny.

Jsou-li tablety příliš velké na to, aby je pacient spolkl, je možné je rozlomit podél půlicí rýhy a to bezprostředně před spolknutím, aby se zabránilo vzniku chuti po kyselině octové.

Žádné další perorální léčivé přípravky uvedené v bodě 4.5 nemají být užívány 2 hodiny před a 3 hodiny po podání přípravku OsvaRen, protože poměr a/nebo rozsah jejich absorpce by se při společném užití s přípravkem OsvaRen mohl lišit (viz bod 4.5).

OsvaRen může být užíván dlouhodobě.

4.3 Kontraindikace

OsvaRen je kontraindikován u pacientů s:

- hypofosfatemii;
- hyperkalcemií s klinickými příznaky nebo bez nich, např. jako důsledek předávkování vitamínu D, paraneoplastického syndromu (bronchiální karcinom, karcinom prsu, karcinom renálních buněk, plazmocytom), kostních metastáz, sarkoidózy nebo osteoporózy z imobilizace;
- plasmatickou hladinou magnesia větší než 2 mmol/l a/nebo se symptomy hypermagnesemie;
- AV-blokádou III. stupně;
- myastenii gravis;
- hypersenzitivitou na léčivou látku(y) nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Užívání vazačů fosfátů by měla předcházet konzultace lékaře s pacientem o dietě s ohledem na příjem fosfátů; užívání vazačů fosfátů může záviset na druhu dialyzační léčby, kterou je pacient léčen.

S opatrností (s trvalým sledováním plasmatického kalcia, magnesia a fosfátů) má být OsvaRen podáván v případě těžké hyperfosfatemie se zvýšením kalcio-fosfátového produktu nad $5,3 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$, jestliže

- je pacient refrakterní na léčbu
- je přítomná refrakterní hyperkalemie
- je přítomná klinicky významná bradykardie nebo AV-blokáda II. stupně s bradykardií.

Mají být kontinuálně sledovány sérové hladiny fosfátů, magnesia, kalcia a kalcio-fosfátový produkt, zvláště pak v případě současného užívání přípravků s vitamínem D a thiazidových diuretik.

Vysoké dávky a dlouhodobé podávání přípravku OsvaRen mohou vést k hypermagnesemii. Hypermagnesemie je většinou asymptomatická, ale v určitých případech se mohou projevit systémové účinky.

Příznaky a léčba hypermagnesemie a hyperkalcemie viz bod 4.9.

Pro omezení zátěže kalcie nebo magnesia má být pacientům doporučeno, aby užívání antacid s obsahem solí kalcia nebo magnesia předem konzultovali s lékařem.

Pokud pacienti s chronickou poruchou funkce ledvin užívají OsvaRen, může u nich dojít k rozvoji hyperkalcemických epizod, zvláště při kombinaci s podáváním metabolitů vitamínu D.

Pacienti mají být upozorněni na možný výskyt symptomů hyperkalcemie.

Během dlouhodobé léčby přípravkem OsvaRen je třeba věnovat pozornost progresi nebo objevení se kalcifikací cév a měkkých tkání. Riziko klesá se snížením kalcio-fosfátového produktu na $< 4,5 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$.

Pacienti užívající digitálistové glykosidy mají dostávat OsvaRen jen při kontrole EKG a monitorování hladiny kalcia v plazmě.

Zvýšený příjem solí kalcia může mít za následek precipitaci mastných kyselin a žlučových kyselin při vápenném zmýdelnění, čímž může dojít k zácpě.

Při průjmu má být dávka přípravku OsvaRen snížena.

OsvaRen obsahuje sacharózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí fruktózy, malabsorbci glukózy a galaktózy nebo sacharózo-izomaltázové deficiencí nemají tento přípravek užívat.

OsvaRen obsahuje sodík. To je třeba vzít v úvahu u pacientů na kontrolované sodíkové dietě.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku OsvaRen u dětí a dospívajících nebyla stanovena. Proto se podávání přípravku OsvaRen dětem a dospívajícím mladším 18 let nedoporučuje.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Aby se předešlo interakcím mezi přípravkem OsvaRen a dalšími léčivými přípravky při jejich současném užívání, nemají být užívány žádné další perorální léčivé přípravky uvedené v tomto bodě 2 hodiny před a 3 hodiny po podání přípravku OsvaRen (viz bod 4.2).

OsvaRen ovlivňuje absorpci antibiotik (jako jsou tetracykliny, doxycyklin, norfloxacin, některé cefalosporiny, jako je cefpodoxim, cefuroxim a některé chinolony (inhibitory gyrázy) jako je ciprofloxacin), bisfosfonátů, fluoridů, ketokonazolu, přípravků s estramustinem, anticholinergik, zinku, urso- a chenodeoxycholové kyseliny a halofantrinu.

Při léčbě dalšími perorálními přípravky s obsahem železa musí být věnována pozornost skutečnosti, že současný příjem magnesia může ovlivnit absorpci železa.

Hořčnaté soli mohou adsorbovat v gastrointestinálním traktu digoxin, a tím snižovat jeho biologickou dostupnost. Může dojít k adsorpci nitrofurantoinu, a tím ke snížení biologické dostupnosti a potencionálně i snížení protinfekčního účinku tohoto léčivého přípravku.

Dále může být snížena gastrointestinální absorpce penicilaminu, a tím potencionálně sníženy jeho farmakologické účinky.

Kombinace uhličitanu hořčnatého, hydroxidu a hydroxidu hlinitého s levothyroxinem může vést k vyšší absorpci levothyroxinu.

Vitamín D a jeho deriváty zvyšují absorpci vápníku. Thiazidová diuretika snižují vylučování vápníku ledvinami. V případě současného podávání přípravku OsvaRen a thiazidů nebo derivátů vitamínu D je proto nezbytné kontrolovat hladiny vápníku v plazmě (viz bod 4.4).

Současné užívání estrogenů s přípravkem OsvaRen může zvýšit absorpci vápníku.

Při zvýšení hladiny vápníku v plazmě je zvýšená citlivost na glykosidy, a tím se i zvyšuje riziko arytmií (viz bod 4.4).

Podání adrenalinu pacientům se zvýšenou hladinou vápníku v plazmě může vést k těžkým arytmiím. Může být snížen účinek kalciových antagonistů.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání přípravku OsvaRen těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech jsou nedostatečné (viz bod 5.3). OsvaRen lze v těhotenství používat pouze tehdy, když klinický stav ženy vyžaduje léčbu kalcium-acetátem a uhličitánem hořečnatým.

Kojení

Kalcium-acetát a uhličitan hořečnatý se vylučují do lidského mateřského mléka v takovém množství, že účinky na kojené novorozence/děti jsou pravděpodobné (viz bod 5.2). Kojení není během léčby přípravkem OsvaRen doporučeno.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Není relevantní.

4.8 Nežádoucí účinky

Velmi časté ($\geq 1/10$)

Časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$)

Méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $<1/100$)

Vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $<1/1000$)

Velmi vzácné ($< 1/10\,000$)

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

Gastrointestinální poruchy:

Časté:

Měkká stolice, gastrointestinální podráždění jako nauzea, anorexie, pocity plnosti, říhání a zácpa, průjem.

Poruchy metabolismu a výživy:

Časté:

Hyperkalcemie asymptomatická i symptomatická, asymptomatická hypermagnesemie.

Méně časté:

Středně těžká až těžká symptomatická hyperkalcemie, symptomatická hypermagnesemie.

Velmi vzácné:

Hyperkalemie, poruchy kostní mineralizace vyvolané magnesiem.

Příznaky hypermagnezémie a hyperkalcémie viz bod 4.9.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Akutní hypermagnezémie (buď asymptomatická nebo s projevy akutní systémové toxicity) potlačuje inhibici uvolňování acetylcholinu jak centrální, tak periferní nervovou aktivitu. Systémovou toxicitu lze očekávat od plazmatické koncentrace 2,5 mmol/l, těžké nežádoucí účinky neurotoxicity se objevují od 3 mmol/l výše. Při koncentracích 2,5 – 5,0 mmol/l byly pozorovány gastrointestinální poruchy (nauzea, nechutenství, obstipace), cystospasmus, svalová slabost, letargie, vymizení hlubokých šlachových reflexů, poruchy AV-převodu a vedení komorového vzruchu. U hladin plazmatického magnesia 5 – 10 mmol/l byly pozorovány vazodilatací vyvolaná arteriální hypotenze, paralytický ileus, svalová paralýza a kóma. Při hladinách nad 10 mmol/l dochází k respirační a srdeční zástavě.

Počátečními příznaky hyperkalcémie jsou svalová slabost a gastrointestinální poruchy (bolest břicha, obstipace, nauzea a zvracení). Těžká hyperkalcémie je charakterizována poruchami vědomí (např. letargie, dezorientace, stupor a v extrémních případech i kóma). U pacientů s plazmatickou hladinou kalcia nad 3,5 mmol/l může dojít k hyperkalcemické krizi s příznaky:

- polyurie, polydipsie
- nauzea, anorexie, obstipace, pankreatitida (méně častá)
- arytmie, zkrácení QT-intervalu, adynamie, hypertenze
- svalová slabost až pseudoparalýza
- psychóza, somnolence až kóma

Dlouhodobé předávkování může vést k rozvoji adynamické osteopatie.

Naléhavá léčba:

Kromě léčby symptomů spočívá léčba hypermagnezémie ve snížení koncentrace magnesia v dialyzátu a ve snížení dávky přípravku OsvaRen.

Při zvýšení plazmatické hladiny kalcia nad 2,5 mmol/l je třeba zvážit kromě symptomatické léčby též snížení dávky a/nebo snížení kalcia v dialyzátu na 1,25 mmol/l. Při hyperkalcémii (plazmatické kalcium > 2,75 mmol/l) má být léčba přípravkem OsvaRen dočasně přerušena. U pacientů s plazmatickou hladinou kalcia nad 3,5 mmol/l spočívá terapeutická intervence v hemodialyzační léčbě s dialyzátem bez obsahu kalcia. Během léčby s dialyzátem bez kalcia je nutné podrobné monitorování koncentrace plazmatického kalcia, aby bylo minimalizováno riziko hypokalcémie a nežádoucích kardiovaskulárních reakcí.

5 FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Kalcium-acetát a uhličitán hořečnatý

ATC kód: V03AE04

Mechanismus účinku

Kalcium-acetát a uhličitán hořečnatý jsou sloučeniny vázající fosfáty a tak mohou společně s fosfáty v potravě vést k tvorbě nízko rozpustných vápenatých a hořečnatých fosfátových solí ve střevě, které jsou poté vylučovány stolicí. Kalcium-acetát dosahuje maxima své vazebné kapacity pro fosfáty při pH 6-8. Proto je OsvaRen vhodný pro vazbu fosfátů i u pacientů s hypo- nebo anaciditou žaludku.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Za předpokladu, že **magnesium** není vysráženo fosfáty z jídla nebo jinými živinami, jsou rozpuštěné ionty magnesia biologicky dostupné a jsou absorbovány ve střevě.

Absorpce perorálně podaného magnesia u zdravých jedinců závisí na dávce. Pokusy prokázaly, že míra absorpce u pacientů, kteří dostali 1,5 mmol magnesia denně, byla 65 %, zatímco u pacientů, kteří dostali 40 mmol denně to bylo jen 11 %.

Rozpuštěné **kalciové** ionty jsou biologicky dostupné a mohou být střevem absorbovány, dokud nevytvoří nerozpustné kalciové komplexy s fosfáty nebo jinými živinami obsaženými v potravě. Absorpce kalcia je řízena mechanismy hormonální regulace. Míra absorpce se zvyšuje s vyšší dávkou a při stavech s hypokalcemií a snižuje se s narůstajícím věkem. V závislosti na stavu vitamínu D a na podané dávce lze očekávat frakční absorpci 10 – 35 %. Podání vyšších dávek vede pouze k menšímu nárůstu absorbovaného množství. Normální denní příjem v stravě je přibližně 1000 mg.

Distribuce

Celkový obsah **magnesia** v těle je kolem 20 – 28 g. U zdravých dospělých jedinců je kolem 53 % celkového tělesného magnesia v kostech, 27 % ve svalech, 19 % v měkkých tkáních a 1 % extracelulárně. Většina intracelulárního magnesia je ve vázané formě.

Celkový obsah tělesného **kalcia** u jedince vážícího 70 kg je kolem 1 250 g (31 mol), z čehož 99 % je v kostech a zubech. V plazmě a extracelulární tekutině je kolem 1 g a v samotných tkáních je 6 – 8 g. Referenční hodnoty celkového plazmatického kalcia se liší podle klinické laboratoře, v závislosti na metodě, v rámci normálního rozmezí 2,15 – 2,57 mmol/l. Kolem 40 – 45 % tohoto množství je vázáno na plazmatické proteiny, kolem 8 – 10 % je v komplexu s ionty jako je citrát, a 45 – 50 % je rozpuštěno jako volné ionty.

Eliminace

Perorálně podané soli magnesia jsou vylučovány močí (absorbovaná část) a stolicí (neabsorbovaná část). Malé množství je vylučováno do mateřského mléka. Magnesium prostupuje placentou.

Za fyziologických podmínek se přibližně stejné množství **kalcia** vylučuje močí a prostřednictvím endogenní střevní sekrece. Parathormon, vitamín D a thiazidová diuretika snižují vylučování kalcia močí, zatímco ostatní diuretika (kličková diuretika), kalcitonin a růstový hormon renální exkreci podporují. Vylučování kalcia močí klesá v počátečních stádiích renálního selhání. Vylučování kalcia močí se zvyšuje během těhotenství. Kalcium se též vylučuje potními žlázami. Kalcium prostupuje placentou a je vylučováno do mateřského mléka.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Standardní studie na genotoxicitu nebyly s přípravkem OsvaRen provedeny. Na základě dostupných údajů se nepředpokládá žádný genotoxický ani karcinogenní potenciál.

Žádné studie reprodukční toxicity nebyly s přípravkem OsvaRen provedeny.

6 FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety:
předbobtnalý škrob (kukuřičný),
kukuřičný škrob,
sacharóza,
želatina,
sodná sůl kroskarmelózy,
magnesium-stearát.

Potahová vrstva tablety:
čištěný ricinový olej,
hypromelóza.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Po prvním otevření kontejneru: 3 měsíce

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v dobře uzavřeném kontejneru, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.
Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a velikost balení

HDPE kontejner s LDPE uzávěrem: velikost balení 180 potahovaných tablet.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

7 DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH
Else-Kröner-Straße 1
61352 Bad Homburg v.d.H., Německo

8 REGISTRAČNÍ ČÍSLO

87/717/07-C

9 DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 21. 11. 2007

Datum posledního prodloužení: 10. 2. 2011

10 DATUM REVIZE TEXTU

23. 3. 2017