

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1 DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

OsvaRen 435 mg / 235 mg comprimate filmate

2 COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține:

Acetat de calciu 435 mg echivalent cu 110 mg calciu și carbonat de magneziu 235 mg echivalent cu 60 mg magneziu

Excipienți: Fiecare comprimat filmat conține maxim 5,6 mg sodiu și 50 mg sucroză.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

3 FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimat filmat oblong, de culoare albă până la aproape gălbuie, cu o linie de rupere pe una din fețe.

Linia de rupere este pentru a facilita ruperea și a ușura înghițirea și nu pentru a diviza medicamentul în doze egale.

4 DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul hiperfosfatemiei asociată cu insuficiență renală cronică la pacienții supuși dializei (hemo-dializă, dializă peritoneală).

Osvaren este indicat la adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Adulți

3 până la 10 comprimate filmate pe zi, în funcție de nivelul fosfatului seric. Doza zilnică trebuie divizată conform numărului de mese din timpul zilei (de obicei trei pe zi).

Doza inițială recomandată este de trei comprimate pe zi.

Dacă este necesar, doza poate fi crescută până la maxim 12 comprimate filmate pe zi.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea OsvaRen la copii și adolescenți Prin urmare, administrarea OsvaRen nu este recomandată la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani (vezi pct. 4.4)

Mod de administrare

Pentru a obține un efect maxim ca și chelator de fosfat, OsvaRen trebuie luat doar în timpul mesei și nu trebuie sfărâmat sau mestecat.

Pentru a fi ușor înghițite, comprimatele trebuie luate cu puțin lichid.

În cazul în care comprimatele sunt prea mari pentru a fi înghițite de către pacient, acestea trebuie rupte de-a lungul liniei mediane imediat înainte de înghițire pentru a evita formarea gustului acidului acetic.

Deoarece rata și/sau intervalul de absorbție al altor medicamente administrate oral pot varia atunci când sunt utilizate concomitent cu OsvaRen, niciun alt medicament cu administrare orală nu trebuie luat în intervalul de 2 ore înainte și 3 ore după administrarea OsvaRen (vezi pct. 4.5).

În cazul unei doze omise, trebuie să continuați cu următoarea doză (nu compensați doza omisă).

OsvaRen poate fi administrat pe termen lung.

4.3 Contraindicații

OsvaRen este contraindicat la pacienții cu:

- Hipofosfatemie
- Hipercalcemie cu sau fără simptome clinice, de exemplu rezultatul unei supradoze de vitamina D, sindrom paraneoplazic (carcinom bronșic, cancer mamar, carcinom celular renal, plasmocitom), metastaze osoase, sarcoidoză sau osteoporoza de imobilizare;
- Valori crescute ale magneziului seric mai mari de 2 mmol/l, și/sau simptome de hipermagnezie;
- Bloc atrioventricular de grad III;
- Miastenia gravis;
- Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Utilizarea unor medicamente chelatori de fosfat trebuie precedată de un consult care să vizeze dieta pacientului, referitor la aportul de fosfat și poate depinde de tipul de dializă pe care o urmează pacientul.

OsvaRen trebuie administrat cu prudență (în asociere cu o monitorizare continuă a calciului, magneziului și fosfatului seric) în cazul pacienților cu hiperfosfatemie severă ce au nivele ale fosfatului de calciu mai mari de $5,3 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$, dacă aceștia:

- sunt refractari la terapie,
- hiperkalemie refractară,
- bradicardie relevantă din punct de vedere clinic sau bloc atrioventricular de grad II cu bradicardie.

Monitorizarea continuă a fosfatului, magneziului și calciului seric și a fosfatului de calciu trebuie efectuată mai des în cazul administrării concomitente de vitamina D și a diureticelor tiazidice.

Dozele mari și administrarea pe termen lung a OsvaRen poate conduce la hipermagneziemie. Hipermagneziemia este în mare parte asimptomatică, dar în unele cazuri se pot observa efecte sistemice.

Pentru simptomele și controlul hipermagneziemiei și hipercalcemiei vă rugăm consultați pct. 4.9.

Pacienții trebuie informați să solicite sfatul medicului înainte de a lua antiacide care conțin săruri de calciu sau magneziu, pentru a evita creșterea concentrației plasmatice de calciu sau magneziu.

Dacă pacienților cu insuficiență renală cronică li se administrează OsvaRen, aceștia pot avea episoade de hipercalcemie, în mod special în asocieri cu administrarea de metaboliți ai vitaminei D.

Pacienții trebuie avertizați cu privire la posibilele simptome ale hipercalcemiei.

În cazul unui tratament pe termen lung cu OsvaRen, trebuie să se acorde atenție progresiei sau apariției calcificărilor vasculare și a calcificărilor țesuturilor moi. Riscul scade diminuând nivelul fosfatului de calciu la $< 4,5 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$.

La pacienții cărora li se administrează glicozide digitale, OsvaRen trebuie administrat doar sub control ECG și monitorizare a nivelului de calciu seric.

Aportul crescut de săruri de calciu poate avea ca rezultat precipitarea acizilor grași și a acidului biliar în săpun de calciu. Acest lucru poate conduce la constipație.

În cazul apariției diareei, trebuie redusă doza de OsvaRen.

OsvaRen conține sucroză. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la fructoză, malabsorbție de glucoză-galactoză sau insuficiență de sucroză-izomaltază nu trebuie să ia acest medicament.

OsvaRen conține sodiu. Acest lucru trebuie luat în considerare în cazul pacienților care urmează o dietă cu aport controlat de sodiu.

Copii și adolescenți:

Siguranța și eficacitatea OsvaRen la copii și adolescenți Din acest motiv, nu se recomandă administrarea OsvaRen la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Pentru a preveni interacțiunea dintre OsvaRen și alte medicamente administrate concomitent, se recomandă ca medicamentele cu administrare orală să nu fie luate în intervalul de 2 ore înainte și 3 ore după administrarea OsvaRen (vezi pct. 4.2).

OsvaRen afectează absorbția de antibiotice (cum ar fi tetraciclinelor, doxicilinei, norfloxacină, unele cefalosporine cum ar fi cefpodoxima, cefuroxima, și unele chinolone (inhibitori ai girazei), cum ar fi ciprofloxacina), bisfosonați, fluoruri, ketokonazol, preparate cu estramustină, anticolinergice, zinc, acid ursodezoxicolic și chenodezoxicolic, halofantrină.

În cazul unui tratament oral suplimentar cu medicamente pe bază de fier, trebuie să se acorde atenție faptului că administrarea simultană de magneziu poate influența absorbția de fier.

Sărurile de magneziu pot adsorbi digoxina în tractul gastro-intestinal, micșorându-i biodisponibilitatea. Poate avea loc adsorbția de nitrofurantoină, micșorând biodisponibilitatea și posibilul efect anti-infecțios al acestui medicament.

Mai mult decât atât, absorbția gastro-intestinală a penicilaminei poate fi scăzută, în mod posibil micșorându-i efectele farmacologice.

O asociere a carbonatului de magneziu, hidroxidului de magneziu și hidroxidului de aluminiu cu levotiroxina poate determina o absorbție crescută a levotiroxinei.

Vitamina D și derivații săi cresc absorbția de calciu. Diureticele tiazidice reduc eliminarea renală a calciului. Astfel, în cazul administrării simultane de OsvaRen și tiazide sau derivați ai vitaminei D este necesar controlul nivelului de calciu seric (vezi pct. 4.4).

Utilizarea concomitentă de estrogeni împreună cu OsvaRen poate crește absorbția de calciu.

Sensibilitatea pentru glicozide și, astfel, pentru un risc de aritmie este crescută în cazul unor valori ridicate ale calciului seric (vezi pct. 4.4).

Administrarea de adrenalină pacienților cu valori crescute ale calciului seric poate conduce la aritmie severă.

Efectul antagoniștilor de calciu poate fi redus.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea OsvaRen la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale sunt insuficiente pentru evidențierea efectelor toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

OsvaRen nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratamentul cu acetat de calciu și carbonat de magneziu.

Alăptarea

Acetatul de calciu și carbonatul de magneziu/metaboliții acestora se excretă în laptele uman într-o asemenea cantitate încât este posibilă apariția de efecte asupra nou-născuților/sugarilor alăptați (vezi pct. 5.2). Nu se recomandă alăptarea pe perioada tratamentului cu OsvaRen.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu sunt relevante.

4.8 Reacții adverse

Foarte frecvente: ($\geq 1/10$)
Frecvente: ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)
Mai puțin frecvente: ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)
Rare: ($\geq 1/10000$ și $< 1/1,000$)
Foarte rare: ($< 1/10000$)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

Tulburări gastro-intestinale:

Frecvente:

Scaune moi, iritație gastro-intestinală precum greață, anorexie, senzație de sațietate, eructație și constipație, diaree.

Tulburări metabolice și de nutriție:

Frecvente:

Hipercalcemie, fie asimptomatică, fie simptomatică, hipermagneziemie asimptomatică.

Mai puțin frecvente:

Hipercalcemie simptomatică moderată până la severă, hipermagneziemie asimptomatică.

Foarte rare:

Hiperkaliemie, tulburări ale mineralizării osoase, induse de magneziu.

Pentru simptome de hipercalcemie și hipermagneziemie vezi pct. 4.9.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

O hipermagneziemie acută (fie asimptomatică, fie cu toxicitate sistemică acută) suprimă atât activitatea neuronală centrală, cât și pe cea periferică, inhibând eliberarea de acetilcolină. De la o concentrație serică de 2,5 mmol/l se așteaptă toxicitate sistemică; reacțiile adverse neurotoxice severe apar de la 3 mmol/l și peste. La concentrații de 2,5 – 5,0 mmol/l s-au observat tulburări gastro-intestinale (greață, anorexie, constipație), spasm vezical, hipotonie musculară, letargie, absența reflexelor tendoanelor profunde și tulburări de conducere atrio-ventriculară și stimul ventricular. În cazul valorilor de magneziu seric între 5 – 10 mmol/l, s-au observat hipotensiune arterială indusă de vasodilatație, ileus paralițic, paralizie flască și comă. La un nivel mai mare de 10 mmol/l survin stopul respirator și stopul cardiac.

Simptomele inițiale ale hipercalcemiei sunt hipotonia musculară și tulburările gastro-intestinale (durețe abdominală, constipație, greață și vărsături). Hipercalcemia severă este caracterizată de tulburări ale stării de conștiință (adică letargie, dezorientare, apatie, în cazuri extreme chiar și comă). La pacienții cu un nivel al calciului seric mai mare de 3,5 mmol/l este posibil să apară o criză de hipercalcemie, cu următoarele simptome:

- Poliurie, polidipsie
- Greață, anorexie, constipație, pancreatită (rar)
- Aritmie, scurtarea intervalului QT, adinamie, hipertensiune arterială
- Hipotonie musculară până la pseudo-paralizie
- Psihoză, somnolență până la comă.

Supradozajul pe termen lung poate conduce la dezvoltarea unei osteopatii adinamice.

Tratament de urgență:

În asociere cu tratamentul simptomatic, terapia hipermagneziemiei constă în reducerea concentrației de magneziu a dializatului și în reducerea dozei de OsvaRen.

Dacă nivelele de calciu seric cresc mai mult de 2,5 mmol/l, trebuie să se ia în considerare o reducere a dozei și/sau o reducere a calciului dializat până la 1,25 mmol/l, pe lângă tratamentul simptomatic. În

cazul unei hipercalcemii (calciu seric > 2,75 mmol/l) tratamentul cu OsvaRen trebuie întrerupt temporar. La pacienții cu un nivel al calciului seric mai mare de 3,5 mmol/l intervenția terapeutică constă în hemodializă cu dializat fără calciu. Pe parcursul tratamentului cu dializat fără calciu este necesară o monitorizare atentă a concentrației de calciu seric, pentru a minimiza riscul de apariție a hipocalcemiei și a reacțiilor adverse cardiovasculare.

5 PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente pentru tratamentul hiperpotasemiei și al hiperfosfatemiei.,
codul ATC: V03AE04

Mecanism de acțiune

Deoarece acetatul de calciu și carbonatul de magneziu sunt compuși care acționează ca și chelatori de fosfat, aceștia conduc, împreună cu fosfatul din alimente, la formarea sărurilor de fosfat de calciu și magneziu cu solubilitate mică în intestine, care apoi vor fi eliminate împreună cu materiile fecale. Acetatul de calciu își atinge capacitatea maximă de chelator de fosfat la un pH de 6 – 8. De aceea, OsvaRen este, de asemenea, indicat ca și chelator de fosfat la pacienții cu hipo- sau anaciditate gastrică.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Dat fiind faptul că nu apare precipitarea complexelor de magneziu datorită fosfatului din alimente sau altor substanțe nutritive, ionii de magneziu dizolvat sunt biodisponibili și sunt absorbiți în intestin.

Absorbția magneziului administrat pe cale orală la persoanele sănătoase depinde de cantitate. Experimentele au arătat că rata de absorbție la pacienții care au primit 1,5 mmol de magneziu pe zi a fost de 65 %, iar la pacienții care au primit 40 mmol pe zi a fost de numai 11 %.

Ionii de calciu dizolvat sunt biodisponibili și pot fi absorbiți pe cale digestivă atât timp cât calciul nu formează complexe de calciu insolubil cu fosfatul din alimente sau cu alte substanțe nutritive. Absorbția calciului este reglată prin mecanismele hormonale. Rata de absorbție crește în cazul dozelor mari și în cazul stărilor de hipocalcemie și scade odată cu înaintarea în vârstă. În funcție de statutul vitaminei D și de dozele luate, se poate aștepta o absorbție fracțională de 10-35 %. Administrarea unor doze mai mari nu va determina decât o creștere nesemnificativă a cantității absorbite. Aportul zilnic normal din alimente se ridică la aproximativ 1000 mg.

Distribuție

Cantitatea totală de magneziu din corp este de aproximativ 20 – 28 g. La adulții sănătoși aproximativ 53% din cantitatea totală de magneziu din corp se află în oase, 27% în mușchi, 19% în țesutul moale și mai puțin de 1% extracelular. O mare parte a magneziului intracelular se găsește în formă legată.

Cantitatea totală de calciu din corp este de aproximativ 1250 g (31 moli) în cazul unei persoane care cântărește 70 kg, din care 99% se află în oase și dinți. Aproximativ 1 g se găsește în plasmă și în lichidul extracelular, iar 6 până la 8 g în țesuturi. Valorile de referință pentru cantitatea totală de calciu seric variază în cadrul laboratoarelor clinice, în funcție de metodele de măsurare, situându-se în intervalul 2,15-2,57 mmol/l. Aproximativ 40 până la 45% din această cantitate se leagă de proteinele plasmatice, 8 până la 10% se află în complexe ionice, precum citratul, iar 45 până la 50% este disociat sub formă de ioni liberi.

Eliminare

Sărurile de magneziu administrate pe cale orală sunt eliminate prin urină (fracțiunea absorbită) și prin materiile fecale (fracțiunea neabsorbită). Cantități mici se excretă în laptele matern. Magneziul traversează placenta.

În condiții fiziologice, calciul este excretat în cantități aproximativ egale în urină și în secrețiile intestinale endogene. Hormonul paratiroidian, vitamina D și diureticele tiazidice reduc excreția urinară de calciu, în timp ce alte diuretice (diureticele de ansă), calcitonina și hormonul de creștere accelerează excreția renală. Excreția urinară de calciu scade în stadiile de debut ale insuficienței renale. Excreția urinară de calciu crește în timpul sarcinii. De asemenea, calciul este excretat de glandele sudoripare. Calciul penetrează placenta și se excretă în laptele matern.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu au fost efectuate studii convenționale de genotoxicitate pentru OsvaRen. Pe baza datelor disponibile nu s-a evidențiat un potențial genotoxic sau carcinogen.

Nu s-au efectuat studii asupra funcției de reproducere cu OsvaRen.

6 PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Comprimat:

Amidon din porumb pregelatinizat

Amidon de porumb

Zahăr

Gelatină,

Croscarmeloză sodică,

Stearat de magneziu.

Filmul:

Ulei de ricin rafinat

Hipromeloză.

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

După prima deschidere a ambalajului: 3 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Păstrați ambalajul închis ermetic pentru a fi protejat de umiditate.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după prima deschidere, vezi pct. 6.3

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Ambalaj din PEÎD cu capac din PEJD: mărimea ambalajului: 180 de comprimate filmate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7 DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8 NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

10963/2018/01

9 DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAUA REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Februarie 2013
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Septembrie 2018

10 DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2018