

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

OsvaRen 435 mg / 235 mg, filmomhulde tablet

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat:

435 mg calciumacetaat, overeenkomend met 110 mg calcium en 235 mg magnesiumcarbonaat, zwaar, overeenkomend met 60 mg magnesium.

Hulpstoffen met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 5,6 mg natrium en 50 mg sucrose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Wit tot geelachtige, langwerpig filmomhulde tablet met een enkele breukstreep.

De breukstreep is alleen om het breken te vereenvoudigen zodat het inslikken makkelijker gaat en niet om de tablet in gelijke doses te verdelen.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van hyperfosfatemie bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie die dialyse ondergaan (hemodialyse, peritoneaal dialyse).

OsvaRen is geïndiceerd voor gebruik bij volwassenen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

3 tot 10 filmomhulde tabletten per dag, afhankelijk van de serum fosfaatspiegel. De dagdosis moet verdeeld worden over het aantal maaltijden per dag (gebruikelijk 3 per dag).

De geadviseerde startdosering is 3 tabletten per dag.

Indien nodig, mag de dosering verhoogd worden tot maximaal 12 filmomhulde tabletten per dag.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van OsvaRen bij kinderen en adolescenten zijn niet vastgesteld. Daarom mag OsvaRen niet worden gebruikt bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

Wijze van toediening

Om de maximale fosfaatbindende werking te bereiken moet OsvaRen tegelijk met een maaltijd ingenomen worden en mag niet verkruimeld of gekauwd worden. Voor makkelijk doorslikken moeten de tabletten met wat drinken worden ingenomen. Indien de tabletten te groot zijn om door de patiënt doorgeslikt te worden, moet de tablet gebroken worden op de breukstreep direct vóór het innemen, om zo de ontwikkeling van de smaak van azijnzuur te voorkomen.

OsvaRen kan langdurig worden toegediend.

4.3 Contra-indicaties

OsvaRen is gecontraïndiceerd bij patiënten met:

- Hypofosfatemie
- Hypercalciëmie
- Verhoogde serum magnesiumspiegel van meer dan 2 mmol/l en/of symptomen van hypermagnesiëmie
- 3° graads AV-block
- Myastenia gravis
- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het gebruik van fosfaatbinders moet voorafgegaan worden door een dieetconsult met de patiënt aangaande fosfaat inname en hangt af van de soort dialysebehandeling die de patiënt ondergaat.

In geval van ernstige hyperfosfatemie met een calciumfosfaat product hoger dan 5,3 mmol²/l², mag OsvaRen met de nodige voorzorgen (onder continue controle van serum calcium, magnesium en fosfaat) worden gebruikt, indien een van de volgende situaties van toepassing is:

- ongevoeligheid voor behandeling
- ongevoelige hyperkaliëmie
- klinisch relevante bradycardie of 2° graads AV-block met bradycardie.

Continue controle van serum fosfaat, serum magnesium, serum calcium en het calciumfosfaat product moet worden uitgevoerd, in het bijzonder in het geval van gelijktijdige inname van vitamine D preparaten en thiazide diuretica.

Hoge doses en langdurig gebruik van OsvaRen kan resulteren in hypermagnesiëmie. Hypermagnesiëmie is meestal asymptomatisch, maar systemische effecten zijn in sommige gevallen waargenomen.

Indien patiënten met chronische nierinsufficiëntie OsvaRen krijgen, kunnen zij episodes van hypercalciëmie ontwikkelen, in het bijzonder in combinatie met de toediening van vitamine D metabolieten.

Patiënten moeten worden gewaarschuwd voor de mogelijke symptomen van hypercalciëmie. Zie rubriek 4.9 voor symptomen en behandeling van hypermagnesiëmie en hypercalciëmie.

Tijdens langdurige therapie met OsvaRen dient opgelet te worden op de progressie of het voorkomen van verkalking van vasculaire en weke delen. Het risico hierop vermindert bij een calciumfosfaat product van < 4,5 mmol²/l².

Bij patiënten die digitalis glycosiden gebruiken, moet OsvaRen alleen worden toegediend onder controle van het ECG en het bepalen van de serum calciumspiegel.

Verhoogde inname van calcium zouten kan resulteren in het neerslaan van vetzuren en galzuur als calciumzeep. Dit kan leiden tot constipatie.

In geval van diarree moet de dosering OsvaRen worden verminderd.

OsvaRen bevat sucrose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-intolerantie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per filmomhulde tablet, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Om een interactie te voorkomen tussen OsvaRen en andere gedefinieerde geneesmiddelen, bij gelijktijdig gebruik, moeten geen van de orale geneesmiddelen vermeld in deze sectie worden ingenomen binnen de periode van 2 uur voor en 3 uur na inname van OsvaRen.

Calcium en magnesium hebben het vermogen om onoplosbare complexen te vormen met een aantal anionische bestanddelen. Daarmee moet mogelijk rekening worden gehouden wanneer een verminderde of versterkte werking van geneesmiddel wordt waargenomen.

OsvaRen beïnvloedt de absorptie van antibiotica (zoals tetracyclines, doxycycline, enkele cefalosporines zoals cefpodoxime en cefuroxime, enkele quinolonen zoals ciprofloxacin en norfloxacin, nitrofurantoïne), bisfosfonaten, fluorides, ketoconazol, estramustine-producten, anticholinergica, zink, urso- en chenodesoxycholzuur en halofantrine.

In geval van een bijkomende behandeling met orale ijzerpreparaten, dient opgelet te worden op het feit dat gelijktijdige inname van magnesium de absorptie van ijzer kan beïnvloeden.

Magnesium zouten kunnen digoxine absorberen vanuit het maagdarmkanaal en de biologische beschikbaarheid ervan verminderen.

Verder kan de maagdarm absorptie van penicillamine verminderen, waardoor de farmacologische werking vermindert.

Calcium- of magnesiumzouten, alleen of in combinatie met aluminiumhydroxide, kunnen leiden tot verminderde absorptie van levothyroxine.

Gelijktijdige therapie met hypoxie-induceerbare factor, prolylhydroxylaseremmers (HIF-PHI) en fosfaatbinders is gebruikelijk voor de behandeling van anemie bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie. Er zijn interacties waargenomen tussen HIF-PHI en calciumhoudende fosfaatbinders. Uitgestelde toediening kan deze interacties tot een minimum beperken zoals beschreven aan het begin van deze paragraaf.

Vitamine D en derivaten verhogen de resorptie van calcium. Thiazide diuretica verminderen de renale uitscheiding van calcium. In geval van gelijktijdige toediening van OsvaRen en thiaziden of vitamine D derivaten is het noodzakelijk om de serum calciumspiegel te controleren (zie rubriek 4.4).

Gelijktijdig gebruik van oestrogenen of vitamine A-preparaten met OsvaRen kan de serum calcium waarde verhogen.

Patiënten moeten worden geadviseerd om medisch advies in te winnen voordat zij antacida en/of supplementen gebruiken die calcium- of magnesiumzouten bevatten om te voorkomen dat dit bijdraagt aan de calcium- of magnesiumbelasting.

De gevoeligheid voor glycosides en daarmee het risico op aritmieën neemt toe door verhoogde serum calciumspiegels (zie rubriek 4.4).

De toediening van adrenaline bij patiënten met een verhoogde serum calciumspiegel kan leiden tot ernstige aritmieën.

De werking van calciumantagonisten kan gereduceerd worden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van OsvaRen bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). OsvaRen mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling met calciumacetaat en magnesiumcarbonaat noodzakelijk maakt.

Borstvoeding

Calcium en magnesium worden in zodanige mate uitgescheiden in de moedermelk dat effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen waarschijnlijk zijn (zie rubriek 5.2). OsvaRen mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Geen gegevens beschikbaar.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Niet relevant.

4.8 Bijwerkingen

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: Hypercalciëmie asymptomatisch of symptomatisch, asymptomatische hypermagnesiëmie.

Soms: Matige tot ernstige symptomatische hypercalciëmie, symptomatische hypermagnesiëmie.

Zeer zelden: Hyperkaliëmie, magnesium geïnduceerde stoornis van de botmineralisatie.

Voor symptomen van hypercalciëmie en hypermagnesiëmie zie rubriek 4.9.

Maagdarmstelselaandoeningen

Vaak: Zachte ontlasting, irritatie van het maag/darmkanaal zoals nausea, anorexia, een vol gevoel hebben, oprispingen, verstopping, diarree.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Een acute hypermagnesiëmie (zowel asymptomatisch als met acute systemische toxiciteit) onderdrukt zowel de centrale en de perifere neurale activiteit door remming van de acetylcholine afgifte. Systemische toxiciteit wordt verwacht bij een serumconcentratie van 2,5 mmol/l, ernstige neurotoxische bijwerkingen treden op bij 3 mmol/l en hoger. Met concentraties van 2,5 - 5,0 mmol/l zijn maagdarmstoornissen (nausea, anorexia, constipatie), cystospasme, spierzwakte, lethargie, ontbreken van peesreflexen en stoornissen van de AV-geleiding en ventriculaire stimulusgeleiding waargenomen. In het geval van serum magnesiumspiegels van 5 - 10 mmol/l zijn arteriële hypotensie geïnduceerd door vasodilatatie, paralytische ileus, slappe verlamming en coma waargenomen. Bij een spiegel van meer dan 10 mmol/l treden ademhalingsstilstand en hartstilstand op.

Symptomen van hypercalciëmie zijn aanvankelijk spierzwakte en gastro-intestinale stoornissen (abdominale pijn, verstopping, nausea en braken). Ernstige hypercalciëmie wordt gekarakteriseerd door bewustzijnsstoornissen (e.g. lethargie, disoriëntatie, stupor, in extreme gevallen ook coma). Bij patiënten met een serum calciumspiegel van meer dan 3,5 mmol/l is een hypercalcemische crisis mogelijk met symptomen van bijvoorbeeld:

- Polyurie, polydipsie
- Nausea, anorexia, verstopping, pancreatitis (zeldzaam)
- Aritmieën, verkorten van het QT-interval, adynamie, hypertensie
- Spierzwakte tot en met pseudoparalyse
- Psychosen, somnolentie tot en met coma.

Langdurige overdosering kan leiden tot de ontwikkeling van een adynamische osteopathie.

Behandeling in noodgevallen

In aanvulling op de symptomatische behandeling bestaat de behandeling van hypermagnesiëmie uit het verlagen van de magnesiumconcentratie van het dialysaat en het reduceren van de OsvaRen dosis.

Indien serum calciumspiegel stijgen naar meer dan 2,5 mmol/l moet een vermindering van de dosering en/of een verlaging van het dialysaat tot 1,25 mmol/l worden overwogen, naast de symptomatische behandeling. In het geval van hypercalciëmie (serum calcium > 2,75 mmol/l) moet de therapie met OsvaRen tijdelijk gestopt worden en moet, indien nodig, een calciumvrije fosfaatbinder worden gebruikt.

Bij patiënten met een serum calciumspiegel van meer dan 3,5 mmol/l bestaat de therapeutische interventie uit een haemodialyse behandeling met een calcium-vrij dialysaat. Tijdens de behandeling met een calcium-vrij dialysaat is een nauwgezette controle van de serum calciumconcentratie noodzakelijk, om zo het risico op hypocalciëmie en cardiovasculaire bijwerkingen te minimaliseren.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen voor de behandeling van hyperkaliëmie en hyperfosfatemie, ATC-code: V03AE04

Werkingsmechanisme

Omdat calciumacetaat en magnesiumcarbonaat fosfaatbindende stoffen zijn, vormen zij samen met het fosfaat in het voedsel slecht oplosbaar calcium- en magnesiumfosfaat-zouten in de maag, wat met de faeces uitgescheiden wordt. Calciumacetaat bereikt z'n maximale fosfaatbindende capaciteit bij een pH van 6-8. Daarom is OsvaRen ook geschikt voor fosfaatbinding bij patiënten met hypo- of anaciditeit van de maag.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Er vanuit gaande dat er geen neerslag van **magnesium** complexen wordt veroorzaakt door fosfaat uit voeding of andere nutriënten, zijn de magnesium ionen biologisch beschikbaar en worden geabsorbeerd in de darmen.

De absorptie van oraal toegediend magnesium bij gezonde mensen hangt af van de toevoer. Onderzoeken laten zien dat de absorptiesnelheid 65% is bij patiënten die 1,5 mmol magnesium per dag krijgen en 11% is bij patiënten die 40 mmol per dag krijgen.

De opgeloste **calcium** ionen zijn biologisch beschikbaar en kunnen geabsorbeerd worden via de maag-darm route zolang als calcium geen onoplosbare calcium complexen vormt met het fosfaat in voedsel of andere nutriënten. De absorptie van calcium wordt door een hormonaal mechanisme gereguleerd. De absorptie ratio stijgt met een hogere dosis en met hypocalcemische status en neemt af met het toenemen van de leeftijd. Afhankelijk van de vitamine D status en de ingenomen dosis kan een

fractionele absorptie van 10-35% verwacht worden. Toediening van hogere dosering zal alleen resulteren in een kleine verhoging van de geabsorbeerde hoeveelheid. De normale dagelijkse inname met voedsel bedraagt ongeveer 1000 mg.

Distributie

De totaal hoeveelheid **magnesium** in het lichaam is ongeveer 20 - 28 g. In gezonde volwassenen bevindt zich ongeveer 53% van het totale lichaamsmagnesium in bot, 27% in spier, 19% in weke delen en minder dan 1% extracellulair. Het merendeel van het intracellulaire magnesium bevindt zich in gebonden vorm.

De totaal hoeveelheid calcium in het lichaam is ongeveer 1250 g (31 mol) in een persoon van 70 kg, waarvan 99% is gevat in beenderen en tanden. Ongeveer 1 g bevindt zich in het plasma en de extracellulaire vloeistoffen en 6 tot 8 g in de weefsels zelf. Referentiewaardes voor het totaal serumcalcium variëren tussen de klinisch laboratoria binnen een normaal bereik van 2,15 - 2,57 mmol/l, afhankelijk van de meetmethodes. Ongeveer 40 tot 45% van deze hoeveelheid is gebonden aan plasmaproteïnen, ongeveer 8 tot 10% is gecomplexeerd met ionen zoals citraat en 45 tot 50% is gedissocieerd als vrije ionen.

Calcium passeert de placenta en wordt uitgescheiden in de moedermelk.

Biotransformatie

Het anion van calciumacetaat (acetaation) is een metaboliet van het glucosemetabolisme. Gebonden aan de sulfhydrylgroep van co-enzym A kan het worden gekataboliseerd in de citraatcyclus en ook in vele andere metabolische routes. Geabsorbeerd acetaat wordt snel gemetaboliseerd tot bicarbonaat.

Eliminatie

Oraal toegediende **magnesium** zouten worden uitgescheiden in de urine (geabsorbeerde fractie) en de faeces (niet geabsorbeerde fractie). Kleine hoeveelheden worden uitgescheiden via de moedermelk. Magnesium passeert de placenta.

Onder fysiologische omstandigheden wordt **calcium** in ongeveer gelijke hoeveelheden in de urine en via endogene darmsecretie uitgescheiden. Parathyroïd hormoon, vitamine D en thiazide diuretica verminderen de uitscheiding van calcium door de nieren, terwijl andere diuretica (lisdiuretica), calcitonine en groeihormoon de renale excretie versterken. Uitscheiding van calcium in de urine vermindert in de eerste stadia van nierfalen. Uitscheiding van calcium in de urine neemt toe gedurende de zwangerschap. Calcium wordt ook uitgescheiden door de zweetklieren.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Met OsvaRen zijn geen standaard genotoxiciteitstudies uitgevoerd. Gebaseerd op de beschikbare gegevens is geen genotoxiciteit of carcinogeen potentieel te verwachten.

Met OsvaRen zijn geen reproductietoxiciteitsstudies uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern

Zetmeel, gepregelatineerd (van maïs),
maïszetmeel,
sucrose,
gelatine,
croscarmellose natrium,
magnesiumstearaat.

Filmcoating

Gezuiverde ricinus olie,

hypromellose.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Houdbaarheid na eerste opening van de container: 3 maanden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

De container zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na eerste opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

HDPE container met LDPE dop. Verpakkingsgrootte van 180 filmomhulde tabletten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 100050

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 1 februari 2008

Datum van laatste verlenging: 3 januari 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 2, 4.2 t/m 4.6, 4.9, 5.2 en 6.3 t/m 6.5:
22 december 2024