

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kacital 1080 mg, tabletten met gereguleerde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 1080 mg kaliumcitraat (10 milli-equivalenten (mEq)), overeenkomend met 390 mg kalium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met gereguleerde afgifte

Crèmekleurige tot gele, ovale, biconvexe niet-omhulde tabletten (lengte: 18,50 mm).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Kacital is een alkaliserend middel en is geïndiceerd bij volwassenen voor:

- De behandeling van patiënten met nierstenen en hypocitraturie, of chronische calciumoxalaatstenen.
- De behandeling en preventie van recidiverende urolithiasis met of zonder calciumlithiasis en cystolithiasis.
- De behandeling van renale tubulaire acidose met calciumnefrolithiasis.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Bij patiënten met ernstige hypocitraturie (urinecitraat <150 mg/dag), dient behandeling te worden gestart met een dosering van 6480 mg (60 mEq) per dag (6 tabletten), verdeeld over 3 innames per dag.

Bij patiënten met milde hypocitraturie (urinecitraat >150 mg/dag), dient behandeling te worden gestart met een dosering van 3240 mg (30 mEq) per dag (3 tabletten), verdeeld over 3 innames per dag.

Indien nodig kan de dosering worden verhoogd, maar niet hoger dan 10800 mg (100 mEq)/dag.

Nierinsufficiëntie

Kacital is gecontra-indiceerd bij personen met een glomerulaire filtratiesnelheid (GFR) ≤ 44 ml/min/1,73 m² (zie rubriek 4.3). Voor personen met een GFR tussen 45 en 59 ml/min/1,73 m² en een plasmakaliumgehalte binnen het normale bereik, wordt regelmatige controle van de nierfunctieparameters en het kaliumgehalte in het bloed aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Kacital is gecontra-indiceerd bij patiënten met een verhoogd plasma-kaliumgehalte (zie rubrieken 4.3 en 5.2).

Aanbevolen wordt om de meting van citraat in 24-uurs urine en de urine-pH te gebruiken om de geschiktheid van de startdosis te bepalen en de effectiviteit van een eventuele verandering van de

dosering te beoordelen. In geval van een pH-waarde die hoger of lager is dan het streefbereik van 6,0 tot 7,0, moet de dagelijkse dosis worden aangepast aan de behoefte van de patiënt. Dit gebeurt bij voorkeur met de avonddosis.

Leverinsufficiëntie

Kaliumcitraat moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Pediatrische populatie

De veiligheid en werkzaamheid van Kacital bij kinderen zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Oudere patiënten

Het is niet nodig om voor oudere patiënten de dosering aan te passen.

Wijze van toediening

Kacital wordt oraal toegediend.

De tabletten dienen bij de maaltijd of binnen 30 minuten na de maaltijd te worden ingenomen om gastro-intestinale reacties te voorkomen.

De tabletten moeten in hun geheel worden doorgeslikt met voldoende vloeistof, en mogen niet met alcohol worden ingenomen. De tabletten mogen ook niet geplet, gekauwd of opgelost worden, omdat dit ertoe zou kunnen leiden dat het geneesmiddel te vroeg wordt afgegeven (zie ook rubriek 4.5).

De tabletten moeten worden gebruikt in combinatie met een dieet waarbij voedsel met een hoog natriumgehalte wordt vermeden. Ook moet u het gebruik van tafelsout/keukenzout worden vermeden. Patiënten die Kacital-tabletten gebruiken, moeten meer vloeistof innemen.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Nierinsufficiëntie ($GFR \leq 44$ ml/min/1,73 m²)
- Actieve of persisterende urineweginfecties
- Significante of volledige obstructie van de urinewegen
- Hyperkaliëmie
- Ernstig myocardletsel
- Ongecontroleerde diabetes mellitus
- Bijnierinsufficiëntie
- Metabole of respiratoire alkalose
- Actieve maagzweer
- Vertraagde maaglediging
- Darmverstopping

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hyperkaliëmie en cardiotoxiciteit

Bij patiënten met een verstoord mechanisme voor het uitscheiden van kalium, kan de toediening van Kacital leiden tot hyperkaliëmie en hartstilstand. Mogelijk fatale hyperkaliëmie kan snel ontstaan en kan asymptomatisch zijn.

Er is een verhoogd risico op hyperkaliëmie wanneer Kacital tegelijk met andere geneesmiddelen wordt toegediend, zie rubriek 4.5.

Patiënten met cardiovasculaire aandoeningen, bijv. hartstilstand, hartritmestoornissen, kunnen

vatbaarder zijn voor levensbedreigende cardiale effecten als gevolg van hyper/hypokaliëmie en daarom dient kaliumcitraat met voorzichtigheid te worden gebruikt.

Serumelektrolyten (natrium, kalium, chloride en kooldioxide), serumcreatinine, en volledig bloedbeeld moeten om de 3 maanden worden gecontroleerd.

Ernstige leverinsufficiëntie

Er bestaat een kans op hyperkaliëmie en citraattoxiciteit bij ernstige leverinsufficiëntie, maar de invloed van oraal kaliumcitraat bij deze patiënten is niet onderzocht (zie rubriek 4.2).

Nierinsufficiëntie

Voor personen met een GFR tussen 45 en 59 ml/min/1,73m² en een plasmakaliumgehalte binnen het normale bereik, wordt regelmatige controle van de nierfunctieparameters en het kaliumgehalte in het bloed aanbevolen bij de startdosis, na een nieuwe dosisverhoging of in geval van gedaalde GFR. Vervolgens moet de frequentie elke drie maanden worden bepaald door de arts.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat 390 mg kalium per tablet. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij patiënten met een verminderde nierfunctie en patiënten met een gecontroleerd kaliumdieet.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdig gebruik moet worden vermeden

Amfetaminen	Alkaliserende middelen kunnen de excretie van amfetaminen verlagen. Behandeling: overweeg alternatieven voor het gecombineerde gebruik van amfetaminen en alkaliserende middelen. Als deze middelen samen moeten worden gebruikt, moeten patiënten nauwlettend worden gecontroleerd op overmatige amfetamine-effecten. Aanpassing van de behandeling dient overwogen te worden.
Anticholinergica	Kunnen het ulcerogene effect van kaliumcitraat versterken.
Kaliumsparende diuretica (bijv. amiloride, eplerenon, spironolacton, triamteren)	Kaliumzouten kunnen het hyperkaliëmische effect van kaliumsparende diuretica versterken. Behandeling: deze combinatie dient uitsluitend te worden gebruikt in gevallen van significante hypokaliëmie, en alleen als het serumkalium nauwlettend kan worden gecontroleerd. Aanpassing van de behandeling dient overwogen te worden.

Gelijktijdig gebruik vereist monitoring

ACE-remmers	Kunnen het hyperkaliëmische effect van kaliumzouten versterken.
Aliskiren	Kaliumzouten kunnen het hyperkaliëmische effect van aliskiren versterken.
Alfa-/bèta-agonisten (indirect werkend)	Alkaliserende middelen kunnen de serumconcentratie van alfa-/bèta-agonisten (indirect werkend) verhogen.
Aluminiumhydroxide	Citroenzuurderivaten kunnen de absorptie van aluminiumhydroxide vergroten.
Amantadine	Alkaliserende middelen kunnen de serumconcentratie van amantadine verhogen.
Angiotensine-II-receptorblokkers	Kaliumzouten kunnen het hyperkaliëmische effect van angiotensine-II-receptorblokkers versterken.
Antibiotica (bijv. amoxicilline, sulfamethoxazol +	Alkaliserende middelen kunnen kristalurie in het niersysteem veroorzaken als gevolg van alkalisering van de urine.

trimethoprim, of ciprofloxacin)	
Bètablokkers	Kunnen het hyperkaliëmische effect van kaliumzouten versterken.
Digoxine	Kan het hyperkaliëmische effect van kaliumzouten versterken.
Drospirenon-bevattende producten	Kunnen het hyperkaliëmische effect van kaliumzouten versterken.
Finerenon	Kaliumzouten kunnen het hyperkaliëmische effect van finerenon versterken.
Heparines (ongefractioneerd en laag-moleculair gewicht)	Kunnen het hyperkaliëmische effect van kaliumzouten versterken.
Mecamylamine	Alkaliserende middelen kunnen de serumconcentratie van mecamylamine verhogen.
Memantine	Alkaliserende middelen kunnen de serumconcentratie van memantine verhogen.
Nicorandil	Kunnen het hyperkaliëmische effect van kaliumzouten versterken.
Niet-steroïdale ontstekingsremmers (NSAID's) (bijv. indometacine)	Kunnen het hyperkaliëmische effect van kaliumzouten versterken.
Kinine	Alkaliserende middelen kunnen de serumconcentratie van kinine verhogen.

Interactie met alcohol

Wanneer Kacital wordt gemengd met alcohol kan de snelheid van de afgifte worden verhoogd. Dit kan leiden tot een verlies van de gereguleerde afgifte (zie rubriek 4.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van Kacital bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek naar reproductie met kaliumcitraat of citroenzuur duidt niet op directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot reproductietoxiciteit.

Kacital mag uitsluitend tijdens de zwangerschap worden gebruikt als de verwachte voordelen groter zijn dan de mogelijke risico's.

Hyperkaliëmische en hypokaliëmische serumgehalten kunnen leiden tot een hartfunctiestoornis bij de moeder en foetus. Daarom moeten de elektrolytgehalten van de moeder regelmatig worden gecontroleerd.

Borstvoeding

Kalium wordt uitgescheiden in de moedermelk. Zolang de elektrolytgehalten van de moeder echter binnen fysiologische grenzen blijven, wordt er geen effect verwacht op de pasgeborenen/zuigelingen die borstvoeding krijgen en kan Kacital worden gebruikt in de periode waarin borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Het is niet bekend of kaliumcitraat de vruchtbaarheid bij de mens beïnvloedt. De resultaten van dieronderzoek met citroenzuur lieten geen effect op de vruchtbaarheid zien.

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

Kacital heeft geen invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerkingen en voorvallen zijn gemeld bij patiënten die met kaliumcitraat werden behandeld. De voornaamste risico's zijn gebaseerd op ingestie van kalium en het risico rond geïnduceerde hyperkaliëmie. Ernstige hyperkaliëmie kan leiden tot spierzwakte/paralyse en cardiale geleidingsstoornissen (bijv. hartblok, ventriculaire aritmieën, asystolie).

De overige gedocumenteerde bijwerkingen hebben betrekking op de formulering en kaliumproducten die gastro-intestinale problemen veroorzaken, waaronder misselijkheid, braken, diarree, buikpijn, ongemak en kunnen mogelijk leiden tot gastro-intestinale zweren, bloeding, perforatie en/of obstructie.

Bijwerkingen zijn gerangschikt volgens MedDRA-systeem/orgaanklassen en frequentie. Frequenties zijn als volgt gedefinieerd: 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).

Systeem/orgaanklasse/frequentie	MedDRA-voorkeursterm
Maagdarmslaandoeningen	
<i>Zeer vaak</i>	Buikpijn, lichte misselijkheid
<i>Vaak</i>	Pijn in bovenbuik, diarree, dyspepsie, gastro-intestinale pijn, dysfagie, oesofagitis, braken
<i>Niet bekend</i>	Beschadiging van het gastro-intestinale slijmvlies, gastro-intestinale bloeding of obstructie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
<i>Niet bekend</i>	Hyperkaliëmie
Huid- en onderhuidaandoeningen	
<i>Vaak</i>	Huiduitslag

Bij patiënten met een snelle gastro-intestinale transit kan de wassen tabletmatrix in de ontlasting aanwezig zijn.

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

Er zijn meldingen geweest van een laxerend effect na te hoge orale doses van individuele alkaliserende zouten.

Een acute hoge inname van kalium kan hyperkaliëmie veroorzaken, die kan leiden tot misselijkheid, braken, en diarree en in ernstige gevallen paresthesie, spierzwakte, mentale verwardheid, electrocardiografische afwijkingen (grote en symmetrische T-golven), aritmie, atrioventriculair blok en hartfalen.

Hyperkaliëmie is een extra bron van zorg bij patiënten met onderliggende nierinsufficiëntie.

In geval van ernstige hyperkaliëmie moeten patiënten worden gemonitord (voornamelijk plasmakaliumgehalte en ECG) en de juiste symptomatische en ondersteunende behandeling moet worden ingesteld in gespecialiseerde afdelingen, waar spoedbehandelingen die snel tot eliminatie van

kalium leiden, zoals ionenwisselaarshars, een combinatie van insuline-dextrose of β 2-mimetica (salbutamol) of hemodialyse worden uitgevoerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: minerale supplementen, kalium
ATC-code: A12BA02

Toediening van het geneesmiddel verhoogt de urinaire pH en het urinair citraat. Tijdens langdurige toediening liggen de dagelijks uitgescheiden hoeveelheden kalium op één lijn met de dagelijks gegeven dosis, en een accumulatie van kalium is onwaarschijnlijk als de nier- en leverfunctie intact zijn. Bij sommige patiënten kan een tijdelijke afname van urinair calcium optreden.

Als gevolg van het alkaliserende effect van Kacital is de kans dat calciumoxalaat en urinezuur kristalliseren significant kleiner. Dit verkleint vervolgens de kans op het ontstaan van nierstenen uit deze zouten. Het bewijs is gebaseerd op, maar niet beperkt tot de volgende onderzoeken. Tijdens een langdurige behandeling (1 tot 4,33 jaar) bij 89 patiënten veroorzaakte kaliumcitraat (doorgaans 20 mEq driemaal daags) een blijvende stijging in urinaire pH en kalium, en herstelde het urinair citraat tot normale gehalten - pH $5,65 \pm 0,40$ tot $6,43 \pm 0,42$ na 4 maanden, wat tot 24 maanden op hetzelfde niveau bleef. De behandeling leidde tot klinische verbetering, aangezien de individuele steenvorming bij 97,8% van de patiënten afnam, remissie bij 79,8% werd bereikt, en chirurgische behandeling van nieuw gevormde stenen niet meer nodig was.

Bij 18 patiënten die 3 jaar kaliumcitraat kregen nam de steenvorming na behandeling significant af van $1,2 \pm 0,6$ tot $0,1 \pm 0,2$ per patiëntjaar ($p < 0,0001$), bij 13 patiënten (72%) was de ziekte in remissie en alle patiënten vertoonden individueel een afname in het percentage steenvorming. Daarentegen vertoonden 20 patiënten die gedurende 3 jaar placebomedicatie kregen, geen significante verandering in het percentage steenvorming ($1,1 \pm 0,4$ tot $1,1 \pm 0,3$ per patiëntjaar) en bij slechts 4 patiënten (20%) was de ziekte in remissie.

Bovendien bevordert de stijging van het citraatgehalte in de urine de combinatie ervan met calciumzouten, waardoor de activiteit van calciumionen afneemt en daarmee de verzadiging van calciumoxalaat. Het bewijs is gebaseerd op, maar niet beperkt tot de volgende onderzoeken. Tijdens kaliumcitraatbehandeling bij 5 patiënten nam het urinaire calcium significant af van 154 mg/dag naar 99 mg/dag en de urinaire saturatie van calciumoxalaat nam af. De stijging in urine-pH zorgt voor afname van de activiteit van calciumionen om de combinatie met gedissocieerde anionen eenvoudiger te maken en draagt bij aan de toename van ionisatie van urinezuur.

In een ander onderzoek steeg de urinaire pH van laag ($5,30 \pm 0,31$) naar normaal (6,19 tot 6,46) tijdens langdurige behandeling (2,78 jaar) bij 18 patiënten (zes met alleen urinezuurstenen en 12 met zowel urinezuur- als calciumstenen). Na behandeling daalde de urine-inhoud van ongedissocieerd urinezuur van 204 naar het normale bereik (64 - 108 mg/dag). Urinair citraat steeg van 503 mg/dag naar een bereik van 852 - 998 mg/dag. Urinaire saturatie van calciumoxalaat en steenvorming namen significant af. Remissie werd bereikt bij 94,4% van de patiënten.

Kacital verandert de urinaire saturatie van calciumfosfaat niet, aangezien het effect van toegenomen citraatcomplexvorming van calcium tegenover de stijging in de pH-afhankelijke dissociatie van fosfaat staat. Calciumfosfaatstenen zijn stabiel in alkalische urine.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Kacital wordt binnen 3 uur bijna volledig geabsorbeerd door het bovenste deel van het maag-darmkanaal.

Bij patiënten met een normale nierfunctie wordt een stijging in urinair citraat waargenomen binnen het eerste uur na toediening van Kacital in een dosis van 20 mEq en deze duurt ongeveer 12 uur. Bij meerdere doses, bereikt de stijging in citraatexcretie een piek op de derde dag. Kacital voorkomt de normaal gesproken grote circadiane fluctuatie in urinair citraat, waardoor het urinair citraat de hele dag op een hoger, constanter niveau blijft.

Wanneer de behandeling met Kacital wordt gestaakt, begint het urinair citraat terug te keren naar het gehalte van vóór de behandeling.

De stijging in citraatexcretie is direct afhankelijk van de dosis Kacital. Na langdurige behandeling zorgt toediening van 60 mEq/dag voor een stijging van urinecitraat en pH van respectievelijk ongeveer 400 mg/dag en 0,7 eenheden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Carnaubawas (E903)
Magnesiumstearaat (E470b)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

2 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen vocht. Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Dit geneesmiddel is verpakt in een fles van polyethyleen (HDPE), afgesloten met een manipulatieveilige dop met een aluminium PE / PP / Al inleg. De fles is voorzien van een etiket en verpakt in een doos.

Verpakkingsgrootte: 100 tabletten met gereguleerde afgifte.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

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

Vital Pharma Nordic A.p.S.
Frederiksgade 11, st. th.
DK-1265 Kopenhagen C
Denemarken

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

RVG 130757

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 4 april 2024

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST