

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

OsvaRen 435 mg/235 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži:

435,00 mg kalcijevog acetata, što odgovara količini od 110 mg kalcija i 235,00 mg magnezijevog subkarbonata, teškog, što odgovara količini od 60 mg magnezija.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom
svaka filmom obložena tableta sadrži 5,60 mg natrija i 50,00 mg saharoze.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijela do žućkasta, duguljasta, filmom obložena tableta s urezom, okvirnih dimenzija 21,7 mm x 7,7 mm x 6,5 mm.

Urez služi samo kako bi se olakšalo lomljenje radi lakšeg gutanja, a ne da bi se lijek podijelio u jednake doze.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje hiperfosfatemije povezane s kroničnom bubrežnom insuficijencijom, u bolesnika na dijalizi (hemodijalizi, peritonejskoj dijalizi).

OsvaRen je indiciran u odraslih.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Odrasli

3 do 10 filmom obloženih tableta dnevno, ovisno o razini fosfata u serumu. Dnevnu dozu treba podijeliti prema broju obroka koji se uzimaju tijekom dana (u pravilu 3 obroka dnevno).

Preporučena početna doza je 3 tablete dnevno.

Ako je potrebno, doziranje se može povećati na maksimalno 12 filmom obloženih tableta dnevno.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost OsvaRena u djece i adolescenata nije ustanovljena. Stoga se ne preporuča primjena OsvaRena u djece i adolescenata ispod 18 godina starosti (vidjeti dio 4.4)

Način primjene

Za postizanje maksimalnog učinka vezanja fosfata, OsvaRen se mora uzimati isključivo uz obroke i tablete se ne smiju drobiti ili žvakati.

Radi lakšeg gutanja, tablete treba uzimati s tekućinom.

U slučaju da su tablete bolesniku prevelike za gutanje, tablete treba prelomiti po razdjelnom urezu neposredno prije gutanja kako bi se izbjegla pojava okusa acetatne kiseline.

Budući da brzina i/ili opsežnost apsorpcije drugih definiranih lijekova može varirati kad se uzmu istodobno s OsvaRenom, tijekom razdoblja od 2 sata prije i 3 sata poslije primjene OsvaRena ne smije se uzimati ni jedan oralni lijek (vidjeti dio 4.5).

OsvaRen se može koristiti dugotrajno.

4.3 Kontraindikacije

OsvaRen je kontraindiciran kod bolesnika s:

- Hipofosfatemijom
- Hiperkalcemijom, sa ili bez kliničkih simptoma, npr. kao posljedicom predoziranja D vitaminom, paraneoplastičnog sindroma (karcinom bronha, karcinom dojke, karcinom bubrežnih stanica, plazmacitom), metastazama na kostima, sarkoidozom ili osteoporozom zbog imobilizacije;
- Povišenim razinama magnezija u serumu višim od 2 mmol/l, i/ili simptomima hipermagnezije;
- AV-blokom III°
- Mijastenijom gravis
- Preosjetljivošću na djelatne tvar(i) ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Primjeni vezača fosfora trebalo bi prethoditi savjetovanje bolesnika o ishrani u pogledu unosa fosfata, a primjena može ovisiti o vrsti dijaliznog tretmana kojoj je bolesnik podvrgnut.

OsvaRen treba primjenjivati uz oprez (samo uz stalno praćenje kalcija, magnezija i fosfata u serumu) u slučaju teške hiperfosfatemije s umnoškom kalcija i fosfora većim od $5,3 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$ ako je

- refraktorna na terapiju, ili ako postoji
- refraktorna hiperkalcijemija
- klinički značajna bradikardija ili AV blok II° s bradikardijom.

Treba provoditi stalno praćenje fosfata, magnezija i kalcija u serumu i umnoška kalcija i fosfora, posebice u slučaju istovremenog uzimanja preparata vitamina D i tiazidnih diuretika.

Visoke doze i dugotrajna primjena OsvaRena mogu dovesti do hipermagnezije.

Hipermagnezija je uglavnom asimptomatska, ali u nekim slučajevima mogu se uočiti sistemski učinci.

O simptomima i liječenju hipermagnezije i hiperkalcemije vidjeti dio 4.9.

Bolesnike treba savjetovati da zatraže savjet liječnika prije uzimanja antacida koji sadrže kalcijeve ili magnezijeve soli kako bi se izbjeglo povećanje opterećenja kalcijem ili magnezijem.

Ako bolesnici s kroničnom renalnom insuficijencijom primaju OsvaRen, može doći do epizoda hiperkalcemije, posebice kod istovremene primjene metabolita vitamina D.

Bolesnike treba upoznati s mogućim simptomima hiperkalcemije.

Tijekom dugotrajnog liječenja OsvaRenom mora se obratiti pažnja na napredovanje ili pojavu kalcifikacija krvnih žila i mekih tkiva. Rizik se umanjuje smanjenjem umnoška kalcija i fosfora na $< 4,5 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$.

Bolesnicima koji primaju glikozide digitalisa OsvaRen treba davati samo uz kontrolu EKG-om i praćenje razine kalcija u serumu.

Povećani unos kalcijevih soli može dovesti do taloženja masnih kiselina i žučne kiseline u obliku kalcijevog sapuna. To može uzrokovati konstipaciju.

Ako se pojavi proljev dozu OsvaRena treba smanjiti.

OsvaRen sadrži saharozu. Bolesnici s rijetkom nasljednom intolerancijom fruktoze, malapsorpcijom glukoze-galaktoze ili insuficijencijom saharozne izomaltaze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

OsvaRen sadrži natrij. O tome treba voditi računa kod bolesnika na dijeti s kontroliranim unosom natrija.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost OsvaRena u djece i adolescenata nije ustanovljena. . Stoga se ne preporuča primjena OsvaRena kod djece i adolescenata ispod 18 godina starosti.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kako bi se izbjegla interakcija OsvaRena s određenim drugim lijekovima kod istovremene primjene, ne treba uzimati na usta nijedan od lijekova navedenih u dijelu 4.5. tijekom razdoblja od 2 sata prije i 3 sata poslije primjene OsvaRena (vidjeti dio 4.2).

OsvaRen utječe na apsorpciju antibiotika (kao što su tetraciklin, doksiciklin, norfloksacin, neki cefalosporini kao cefpodoksim, cefuroksim, i nekih kinolina (inhibitora giraze) kao što je ciprofloksacin), bifosfonata, fluorida, ketokonazola, pripravka estramustina, antikolinergika, cinka, urso- i kenodeoksikolne kiseline i halofantrina.

Kod dodatnog liječenja s oralnim pripravcima željeza, treba uzeti u obzir da istovremeni unos magnezija može utjecati na apsorpciju željeza.

Magnezijeve soli mogu adsorbirati digoksin u probavnom traktu, smanjujući tako njegovu bioraspoloživost.

Može doći do adsorpcije nitrofurantoina, što smanjuje bioraspoloživost i protuinfektivni učinak ovog lijeka.

Nadalje, gastrointestinalna apsorpcija penicilamina može biti smanjena, što može umanjiti njegove farmakološke učinke.

Kombinacija magnezijevog karbonata, hidroksida i aluminijeva hidroksida s levotiroksinom može dovesti do povećane apsorpcije levotiroksina.

Vitamin D i njegovi derivati povećavaju apsorpciju kalcija. Tiazidni diuretici smanjuju eliminaciju kalcija putem bubrega. Zbog toga je, kod istovremene primjene OsvaRena i tiazida ili derivata vitamina D, potrebno kontrolirati razinu kalcija u serumu (vidjeti dio 4.4).

Istovremena primjena estrogena s OsvaRenom može povećati apsorpciju kalcija.

Osjetljivost na glikozide, pa stoga i rizik od aritmije, povećava se kod povišenih razina kalcija u serumu (vidjeti dio 4.4).

Primjena adrenalina u bolesnika s povišenim razinama kalcija u serumu može dovesti do teške aritmije.

Učinak antagonista kalcija može biti smanjen.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni OsvaRena u trudnica ograničeni.

Ispitivanja na životinjama su nedostatna za konačan zaključak o reproduktivnoj toksičnosti. (vidjeti dio 5.3). OsvaRen se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako kliničko stanje žene ne zahtijeva liječenje kalcijevim acetatom i magnezijevim karbonatom.

Dojenje

Kalcijev acetat i magnezijev karbonat se izlučuju u majčino mlijeko u tolikoj mjeri da su učinci na dojenje novorođenčad/dojenčad vjerojatni (vidjeti dio 5.2). Dojenje se ne preporuča tijekom liječenja OsvaRenom.

Plodnost

Nema dostupnih podataka.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na strojevima

Nije značajno.

4.8 Nuspojave

Vrlo često ($\geq 1/10$)
Često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)
Manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)
Rijetko ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$)
Vrlo rijetko ($< 1/10000$)
Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

Poremećaji probavnog sustava

Često:

Mekane stolice, gastrointestinalna iritacija kao što su mučnina, anoreksija, osjećaj punoće, podrigivanje i konstipacija, proljev

Poremećaji metabolizma i prehrane

Često:

Hiperkalcemija, simptomatska ili asimptomatska, asimptomatska hipermagnezija

Manje često:

Umjeren do teška simptomatska hiperkalcemija, simptomatska hipermagnezija

Vrlo rijetko:

Hiperkalijemija, smetnje u mineralizaciji kostiju uzrokovane magnezijem.

U pogledu simptoma hiperkalcemije i hipermagnezemije vidjeti dio 4.9.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Akutna hipermagnezemija (asimptomatska ili s akutnom sistemskom toksičnošću) inhibira oslobađanje acetilkolina i na taj način suprimira središnju i perifernu živčanu aktivnost. Sistemska toksičnost se može očekivati kod serumskih koncentracija od 2,5 mmol/l, teške neurotoksične nuspojave se javljaju kod koncentracije od 3 mmol/l i više. Kod koncentracija od 2,5 – 5,0 mmol/l uočeni su gastrointestinalni poremećaji (mučnina, anoreksija, konstipacija), cistospazam, mišićna slabost, letargija, nepostojanje dubokih tetivnih refleksa i poremećena AV-vodljivost i vodljivost ventrikularnog podražaja. Kod razine magnezija u serumu od 5 – 10 mmol/l uočena je arterijska hipotenzija izazvana vazodilatacijom, paralitički ileus, flakcidna paraliza i koma. Kod razina viših od 10 mmol/l dolazi do respiratornog i srčanog zastoja.

Početni simptomi hiperkalcemije su mišićna slabost i gastrointestinalne smetnje (bol u abdomenu, konstipacija, mučnina i povraćanje). Tešku hiperkalcemiju karakteriziraju poremećaji svijesti (npr. letargija, dezorijentiranost, stupor, u ekstremnim slučajevima i koma) i letargija. U bolesnika s razinom kalcija u serumu višom od 3,5 mmol/l moguća je hiperkalcemijska kriza sa sljedećim simptomima:

- poliurija, polidipsija
- mučnina, anoreksija, konstipacija, pankreatitis (rijetko)
- aritmija, skraćanje QT intervala, adinamija, hipertenzija
- mišićna slabost sve do pseudoparalize
- psihoza, somnolencija sve do kome.

Dugotrajno predoziranje može dovesti do razvoja adinamičke osteopatije.

Liječenje hitnih stanja:

Uz simptomatsko liječenje, liječenje hipermagnezemije sastoji se od smanjenja koncentracije magnezija u dijalizatu i u smanjenju doze OsvaRena.

Ako razine kalcija u serumu porastu iznad 2,5 mmol/l, uz simptomatsku terapiju, treba razmotriti smanjenje doze i/ili smanjenje koncentracije kalcija u dijalizatu na 1,25 mmol/l. U slučaju hiperkalcemije (kalcij u serumu > 2,75 mmol/l) liječenje OsvaRenom treba privremeno prekinuti. U bolesnika s kalcijem u serumu višim od 3,5 mmol/l terapijska intervencija se sastoji od hemodijalize s otopinom za dijalizu koja ne sadrži kalcij. Tijekom dijalize s otopinom za dijalizu koja ne sadrži kalcij potrebno je pažljivo pratiti koncentraciju kalcija u serumu kako bi se rizik od hipokalcemije i kardiovaskularnih nuspojava sveo na najmanju mjeru.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje hiperkalijemije i hiperfosfatemije, ATK oznaka: V03AE04

Mehanizam djelovanja

Kako su kalcijev acetat i magnezijev karbonat tvari koje vežu fosfate, oni, zajedno s fosfatima sadržanim u hrani, u crijevima stvaraju kalcijeve i magnezijeve fosfatne soli slabe topivosti koje se zatim izlučuju sa stolicom. Kalcijev acetat dostiže maksimalni kapacitet vezanja fosfata kod pH 6-8. Stoga je OsvaRen također prikladan za vezanje fosfata u bolesnika sa želučanim hipoaciditetom ili anaciditetom.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Pod pretpostavkom da nije došlo do precipitacije kompleksa **magnezija** uzrokovane fosfatima iz hrane ili drugim nutrijentima, otopljeni ioni magnezija su bioraspoloživi i apsorbiraju se u crijevima.

Apsorpcija oralno primijenjenog magnezija u zdravih ljudi ovisi o unosu. Ispitivanja su pokazala da je stopa apsorpcije u bolesnika koji su primali 1,5 mmol magnezija dnevno bila 65%, a u bolesnika koji su primali 40 mmol magnezija dnevno samo 11%.

Otopljeni ioni **kalcija** su bioraspoloživi i mogu se apsorbirati putem crijeva sve dok kalcij ne tvori netopljive kalcijeve komplekse s fosfatima sadržanim u hrani i ostalim nutrijentima. Apsorpcijom kalcija upravlja hormonalni regulatorni mehanizam. Omjer apsorpcije raste s višim dozama i stanjima hipokalcemije, a pada sa životnom dobi. Ovisno o statusu D vitamina i unesenim dozama, može se očekivati frakcionalna apsorpcija od 10-35 %. Primjena većih doza rezultat će samo manjim povećanjem apsorbiranih količina. Uobičajeni dnevni unos hranom je približno 1000 mg.

Distribucija

Ukupna količina **magnezija** u tijelu iznosi oko 20 – 28 g. U zdravih odraslih osoba oko 53% ukupnog magnezija prisutnog u tijelu se nalazi u kostima, 27% u mišićima, 19% u mekim tkivima, a manje od 1% je izvanstanično. Najveći dio unutarstaničnog magnezija se nalazi u vezanom obliku.

Ukupna količina **kalcija** u tijelu iznosi oko 1250 g (31 mol) u osoba težine 70 kg, od čega se 99% nalazi u kostima i zubima. Oko 1 g se nalazi u plazmi i izvanstaničnoj tekućini, a 6 do 8 g u samim tkivima. Referentne vrijednosti za ukupni kalcij u serumu razlikuju se od kliničkog laboratorija do kliničkog laboratorija, ovisno o metodama mjerenja, unutar normalnog raspona od 2,15 – 2,57 mmol/l. Oko 40 – 45 % ove količine vezano je za proteine plazme, oko 8 do 10 % tvori komplekse s ionima kao što su citrati, a 45 do 50% je u obliku slobodnih iona.

Eliminacija

Oralno primijenjene **magnezijske** soli izlučuju se urinom (apsorbirana frakcija) i stolicom (neapsorbirana frakcija). Male količine se izlučuju u majčino mlijeko. Magnezij prolazi kroz placentu.

Pod fiziološkim uvjetima **kalcij** se izlučuje, u podjednakim količinama, urinom i endogenom intestinalnom sekrecijom. Paratiroidni hormon, vitamin D i tiazidni diuretici smanjuju izlučivanje kalcija urinom, dok ostali diuretici (diuretici petlje), kalcitonin i hormon rasta potiču izlučivanje putem bubrega. Urinarno izlučivanje kalcija se smanjuje u početnim stupnjevima zatajenja bubrega. Urinarno

izlučivanje kalcija povećava se u trudnoći. Kalcij se također izlučuje putem žlijezda znojnice. Kalcij prolazi kroz placentu i izlučuje se u majčino mlijeko.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

S OsvaRenom nisu bile provedene uobičajene studije genotoksičnosti. Prema dostupnim podacima ne treba pretpostaviti postojanje genotoksičnog ili kancerogenog potencijala.

Nisu bile provedene studije reproduktivne toksičnosti s OsvaRenom.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

škrob, prethodno geliran (kukuruzni)

kukuruzni škrob

saharoza

želatina

umrežena karmelozanatrij

magnezijev stearat

Ovojnica:

rafinirano ricinusovo ulje

hipromeloza

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Nakon prvog otvaranja spremnika: 3 mjeseca

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Spremnik čuvati čvrsto zatvoren radi zaštite od vlage.

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

HDPE spremnik s LDPE zatvaračem: Veličina pakiranja od 180 filmom obloženih tableta .

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Fresenius Medical Care Hrvatska d.o.o.
Savska Opatovina 36
10000 Zagreb

8. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-130861711

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26.07.2012.
Datum posljednje obnove odobrenja: 19.10.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Listopad 2019.