

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

OsvaRen®

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält:

435 mg Calciumacetat (entspricht 110 mg Calcium) und 235 mg Magnesiumcarbonat, schwer (entspricht 60 mg Magnesium)

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Jede Filmtablette enthält 5,6 mg Natrium und 50 mg Sucrose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Weiß bis gelblich, längliche Filmtablette mit einer Bruchkerbe.

Die Bruchkerbe dient nur zum Teilen der Tablette, um das Schlucken zu erleichtern, und nicht zum Teilen in gleiche Dosen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von Hyperphosphatämie in Zusammenhang mit chronischer Niereninsuffizienz bei Dialysepatienten (Hämodialyse, Peritonealdialyse).

OsvaRen® wird angewendet bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

3 bis 10 Filmtabletten pro Tag, abhängig vom Serumphosphat Spiegel. Die tägliche Dosis sollte je nach Anzahl der Mahlzeiten (gewöhnlich 3 pro Tag) über den Tag verteilt werden.

Die empfohlene Dosis zu Beginn der Behandlung beträgt 3 Tabletten täglich.

Sofern erforderlich kann die Dosis auf bis zu maximal 12 Filmtabletten pro Tag erhöht werden.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von OsvaRen® bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen.

Aus diesem Grund wird die Anwendung von OsvaRen® bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Um eine maximale phosphatbindende Wirkung zu erhalten, muss OsvaRen® zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen und weder zerdrückt, noch gekaut werden.

Um das Schlucken zu erleichtern, sollten die Tabletten zusammen mit etwas Flüssigkeit eingenommen werden.

Sollten die Tabletten zu groß für den Patienten sein und ihm beim Schlucken Schwierigkeiten bereiten, so können sie – um zu vermeiden, dass sich ein Geschmack von Essigsäure entwickelt – ent-

lang der Bruchkerbe unmittelbar vor der Einnahme in 2 Teile gebrochen werden.

Da die Wirkung anderer bestimmter Medikamente durch die gleichzeitige Einnahme von OsvaRen® beeinträchtigt werden kann, sollten keine der in Abschnitt 4.5 gelisteten, oralen Medikamente innerhalb eines Zeitraums von 2 Stunden vor und 3 Stunden nach Einnahme von OsvaRen® eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

OsvaRen® kann langfristig angewandt werden.

4.3 Gegenanzeigen

Die Anwendung von OsvaRen® ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Hypophosphatämie
- Hypercalcämie mit oder ohne klinischen Symptomen, z.B. infolge einer Vitamin D-Überdosierung, eines paraneoplastischen Syndroms (Bronchialkarzinom, Brustkrebs, Nierenzellkarzinom, Plasmazytom), Knochenmetastasen, Sarkoidose oder Immobilisierung aufgrund von Osteoporose;
- Erhöhter Serummagnesiumspiegel von mehr als 2 mmol/l, und/oder Symptome der Hypermagnesämie;
- AV-Block III;
- Myasthenia gravis;
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung

Vor der Anwendung von Phosphatbindern sollte mit dem Patienten eine Ernährungsberatung bezüglich der Phosphataufnahme durchgeführt werden. Die Anwendung ist auch von der Art der Dialysebehandlung des Patienten abhängig.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von OsvaRen® ist erforderlich (nur in Zusammenhang mit der kontinuierlichen Überwachung des Serumcalcium-, Magnesium- und Phosphatspiegels) im Falle von schwerer Hyperphosphatämie mit einem Calcium-Phosphat-Produkt mit mehr als 5,3 mmol²/l² bei

- Behandlungsresistenz
- resistenter Hyperkaliämie
- klinisch relevanter Bradykardie oder AV-Block II mit Bradykardie

Es sollte eine kontinuierliche Überwachung der Serumphosphat-, Magnesium- und Calcium- und Calcium-Phosphat-Produkt-Werte durchgeführt werden, insbesondere bei gleichzeitiger Einnahme von Vitamin-D-Präparaten und Thiaziddiuretika.

Hohe Dosen und die langfristige Anwendung von OsvaRen® können zu einer Magnesiumüberdosierung (Hypermagnesämie) führen. Eine Magnesiumüberdosierung ist in den meisten Fällen asymptomatisch, aber in manchen Fällen kann eine systemische Wirkung auftreten.

Informationen über die Symptome und die Handhabung von Hypermagnesämie und Hypercalcämie finden Sie unter Abschnitt 4.9.

Um eine Anhäufung von Calcium und Magnesium im Körper zu vermeiden, sollten Patienten darauf hingewiesen werden, ärztlichen Rat einzuholen, bevor sie Mittel zur Neutralisierung überschüssiger Magensäure (Antazida) einnehmen.

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz kann OsvaRen® zu hypercalcämischen Episoden führen, besonders in Kombination mit der Verabreichung von Vitamin-D-Metaboliten.

Patienten sollten auf die möglichen Symptome einer Hypercalcämie hingewiesen werden.

Während einer langfristigen Behandlung mit OsvaRen® muss auf den Verlauf oder das Auftreten von vaskulären und Weichteilkalzifikationen geachtet werden. Das Risiko wird durch ein Absenken des Calcium-Phosphat-Gehalts auf < 4,5 mmol²/l² vermindert.

Bei Patienten, denen Digitalisglykoside verabreicht werden, sollte OsvaRen® nur unter EKG-Kontrolle und Überwachung des Serumcalciumspiegels verabreicht werden.

Die erhöhte Einnahme von Calciumsalzen kann Ablagerungen von Fett- und Gallensäuren in Form von Calciumseife zur Folge haben, was zu Verstopfung führen kann.

Bei Durchfall sollte die OsvaRen® – Dosis reduziert werden.

OsvaRen® enthält Sucrose. Patienten mit seltenen Erbkrankheiten wie Fructose-Intoleranz, Glukose-Galaktose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

OsvaRen® enthält Natrium, was bei Patienten, die eine Diät mit niedrigem Natriumgehalt einhalten müssen, zu berücksichtigen ist.

Kindern und Jugendlichen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von OsvaRen® bei Kindern und Jugendlichen ist nicht erwiesen. Aus diesem Grund wird die Anwendung von OsvaRen® bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Um eine Wechselwirkung von OsvaRen® bei gleichzeitiger Einnahme mit bestimmten anderen Arzneimitteln zu verhindern, sollte innerhalb eines Zeitraums von 2 Stunden vor und 3 Stunden nach der Einnahme von OsvaRen® keines der anderen in diesem Abschnitt aufgeführten Oralmedikamente eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

OsvaRen® beeinträchtigt die Aufnahme von Antibiotika (wie Tetracyklinen, Doxyzyklinen, Norfloxacin, einigen Cephalosporinen, wie z.B. Cefpodoxim und Cefuroxim, und einigen Quinolonen (Gyrase-Inhibitoren) wie Ciprofloxacin), Biphosphonaten, Fluoriden, Ketokonazol, Estramustin-Präparaten, anticholinergischen Mitteln, Zink, Urso- und Chenodesoxychol-Säure sowie Halofantrin.

Bei zusätzlicher Verabreichung von oralen Eisenpräparaten ist darauf zu achten, dass

bei gleichzeitiger Einnahme von Magnesium die Eisenaufnahme beeinträchtigen kann.

Magnesiumsalze können im gastrointestinalen Trakt Digoxin absorbieren und die biologische Verfügbarkeit des Medikaments vermindern. Sie können zu einer Adsorption von Nitrofurantoin führen, was die biologische Verfügbarkeit und möglicherweise auch die Wirkung des Medikaments zur Vermeidung von Infektionen vermindert. Auch kann die gastrointestinale Aufnahme von Penicillamin verringert werden, was wiederum die pharmakologischen Eigenschaften des Produkts beeinträchtigt.

Eine Kombination von Magnesiumcarbonat, -hydroxid und Aluminiumhydroxid mit Levothyroxin kann zu einer verstärkten Aufnahme von Levothyroxin führen.

Vitamin D und Derivate erhöhen die Aufnahme von Calcium. Thiaziddiuretika verringern die renale Ausscheidung von Calcium. Aus diesem Grund ist es bei gleichzeitiger Einnahme von OsvaRen® und Thiaziden oder Vitamin-D-Derivaten erforderlich, den Serumcalciumspiegel zu kontrollieren (siehe Abschnitt 4.4).

Die gleichzeitige Einnahme von Östrogenen mit OsvaRen® kann die Calciumaufnahme verstärken.

Ein erhöhter Serumcalciumspiegel steigert die Glykosid-Empfindlichkeit und erhöht das Risiko von Herzrhythmusstörungen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Verabreichung von Adrenalin bei Patienten mit erhöhten Serumcalciumwerten kann zu schweren Herzrhythmusstörungen führen.

Die Wirkung von Calcium-Antagonisten ist möglicherweise eingeschränkt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von OsvaRen® bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3). OsvaRen® darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Calciumacetat und Magnesiumcarbonat aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich ist.

Stillzeit

Calciumacetat und Magnesiumcarbonat werden in die Muttermilch in solchen Mengen ausgeschieden, dass Auswirkungen auf das gestillte Neugeborene/Kind wahrscheinlich sind (siehe Abschnitt 5.2). Während der Anwendung von OsvaRen® wird das Stillen nicht empfohlen.

Fertilität

Es liegen keine Daten vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nicht zutreffend.

4.8 Nebenwirkungen

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100 < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000 < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000 < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Häufig:

Weicher Stuhlgang, gastrointestinale Störungen wie Übelkeit, Anorexia, Völlegefühl, Aufstoßen und Darmträgheit, Diarrhöe.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Häufig:

Hypercalcämie, entweder asymptomatisch oder symptomatisch, asymptomatische Hypermagnesiämie.

Gelegentlich:

Moderate bis stark symptomatische Hypercalcämie, symptomatische Hypermagnesiämie.

Sehr selten:

Hyperkaliämie, magnesiuminduzierte Störungen der ossären Mineralisation.

Informationen über die Symptome von Hypercalcämie und Hypermagnesiämie finden Sie unter Abschnitt 4.9.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine akute Hypermagnesiämie – entweder asymptomatisch oder mit akuter systemischer Toxizität – unterdrückt die zentrale sowie die periphere neurale Aktivität durch Blockierung der Acetylcholin-Freigabe. Eine systemische Toxizität ist bei einer Serumkonzentration von 2,5 mmol/l zu erwarten, schwere neurotoxische Nebenwirkungen treten ab einem Wert von 3 mmol/l und darüber auf. Bei Konzentrationen von 2,5–5,0 mmol/l wurden gastrointestinale Störungen (Übelkeit, Anorexia, Darmträgheit), Blasenkrampf, Muskelschwäche, Lethargie, fehlende Muskeleigenreflexe und eine gestörte AV- und ventrikuläre Stimulationskonduktion beobachtet. Bei einem Serummagnesiumspiegel von 5–10 mmol/l wurden arterielle Hypotonie induziert durch Vasodilatation, paralytischer Ileus (Darmverschluss durch Darmlähmung), schlaffe Paralyse (Lähmung) und Koma beobachtet. Bei einem Wert von über 10 mmol/l traten Atemstillstand und Herzstillstand ein.

Hypercalcämiesymptome machen sich anfänglich als Muskelschwäche und gastrointestinale Störungen bemerkbar (Bauchschmerz, Konstipation, Übelkeit und Erbrechen). Schwere Hypercalcämie zeichnet sich durch Bewusstseinsstörungen aus

(z. B. Lethargie, Desorientierung, Regungslosigkeit, und in extremen Fällen auch Koma). Bei Patienten, die einen Serumcalciumspiegel von über 3,5 mmol/l aufweisen, kann eine hypercalcämische Krise mit folgenden Symptomen eintreten:

- Polyurie, Polydipsie
- Übelkeit, Anorexia, Konstipation, Pankreatitis (selten)
- Arrhythmie, Verkürzung des QT-Intervals, Adynamie, Hypertonie
- Muskelschwäche bis zur Pseudoparalyse
- Psychose, Benommenheit bis zum Koma.

Eine langfristige Überdosierung kann zu einer adynamischen Osteopathie führen.

Notfallmaßnahmen:

Zusätzlich zu einer symptomatischen Behandlung besteht die Hypermagnesiämiebehandlung in einer Verringerung der Magnesiumkonzentration in der Dialyselösung und in einer Reduzierung der OsvaRen®-Dosierung.

Bei Anstieg der Serumcalciumwerte auf über 2,5 mmol/l sollte zusätzlich zu einer symptomatischen Behandlung als weiterer Therapieansatz eine Dosisreduzierung und/oder das Herabsetzen des Dialysat-Calciums auf 1,25 mmol/l in Betracht gezogen werden. Im Falle von Hypercalcämie (Serumcalcium > 2,75 mmol/l) sollte die Behandlung mit OsvaRen® vorübergehend ausgesetzt werden. Bei Patienten mit einem Serumcalciumspiegel von über 3,5 mmol/l besteht die therapeutische Intervention aus einer Hämodialyse mit einem calciumfreien Dialysat. Während der Behandlung mit einem calciumfreien Dialysat muss die Serumcalciumkonzentration genau überwacht werden, um das Risiko einer Hypocalcämie und kardiovaskulären Nebenwirkungen so gering wie möglich zu halten.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel zur Behandlung der Hyperkaliämie und Hyperphosphatämie

ATC-Code: V03AE04

Wirkmechanismus

Da Calciumacetat und Magnesiumcarbonat phosphatbindende Stoffe sind, führen sie zusammen mit dem sich in Lebensmitteln befindlichen Phosphat zur Bildung von schwerlöslichen Calcium- und Magnesiumphosphatsalzen im Darm, die dann mit dem Stuhl ausgeschieden werden. Calciumacetat erreicht seine maximale Phosphatbindungskapazität bei einem pH von 6–8. Aus diesem Grund eignet sich OsvaRen® auch zur Phosphatbindung bei Patienten mit Hypo- bzw. Anazidität des Magens.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Vorausgesetzt dass keine Präzipitate von Magnesiumkomplexen mit diätetischem Phosphat oder andere Nährstoffe gebildet werden, sind die gelösten Magnesiumionen bioverfügbar und werden im Darm resorbiert.

Die Resorption von oral verabreichtem Magnesium hängt bei gesunden Menschen von der Versorgung ab. Experimente haben gezeigt, dass die Resorptionsrate bei Patienten, denen 1,5 mmol Magnesium pro Tag verabreicht wurde, bei 65 % lag, während sie bei Patienten, die 40 mmol pro Tag erhielten, nur 11 % ausmachte.

Die gelösten **Calcium**ionen sind bioverfügbar und können über die Darmpassage resorbiert werden, so lange das Calcium zusammen mit dem in den Nahrungsmitteln oder anderen Nährstoffen enthaltenen Phosphat keine unlöslichen Calciumkomplexe bildet. Die Calciumresorption wird von hormonellen regulativen Mechanismen beeinflusst. Bei höheren Dosierungen und hypocalcämischen Zuständen steigt die Resorptionsrate und nimmt mit zunehmendem Alter ab. Abhängig vom Vitamin-D-Status und den eingenommenen Dosen kann eine partielle Resorption von 10–35 % erwartet werden. Die Verabreichung höherer Dosen wird zu einem geringeren Anstieg der resorbierten Menge führen. Normalerweise werden über das Essen pro Tag etwa 1000 mg aufgenommen.

Verteilung

Der gesamte **Magnesium**gehalt im Körper liegt bei etwa 20–28 g. Bei gesunden Erwachsenen befinden sich etwa 53 % des gesamten Magnesiumgehalts in den Knochen, 27 % in den Muskeln, 19 % in den Weichteilen und weniger als 1 % extrazellulär. Magnesium liegt intrazellulär vorwiegend in gebundener Form vor.

Der gesamte **Calcium**gehalt im Körper beträgt bei einer Person mit einem Körpergewicht von 70 kg etwa 1250 g (31 mol), 99 % des Calciums befindet sich in den Knochen und in den Zähnen. Etwa 1 g befindet sich im Plasma und in der Extrazellulärflüssigkeit, 6–8 g in den Weichteilen selbst. Je nachdem welche Messmethoden in den jeweiligen Labors angewandt werden, schwanken die Referenzwerte für das gesamte Serumcalcium von Labor zu Labor zwischen 2,15 und 2,57 mmol/l. 40–45 % des Calciums sind an Plasmaproteine gebunden, etwa 8–10 % kommen in ionisierter Form vor, z. B. in Citrat, 45–50 % finden sich als freie Ionen.

Elimination

Oral verabreichte **Magnesium**salze werden über den Urin (absorbierte Fraktion) und den Stuhl (nicht absorbierte Fraktion) eliminiert. Kleine Mengen gehen in die Muttermilch über. Magnesium passiert die Plazenta.

Unter physiologischen Bedingungen wird **Calcium** in etwa gleichen Mengen über Urin und endogene intestinale Sekretion ausgeschieden. Parathormon, Vitamin D und Thiaziddiuretika hemmen die Urinausscheidung von Calcium, während andere Diuretika (Schleifendiuretika), Calcitonin und Wachstumshormon die Nierenausscheidung anregen. Die Ausscheidung von Calcium über den Urin nimmt in den frühen Phasen der Niereninsuffizienz ab. Die Urinausscheidung von Calcium ist während der Schwangerschaft erhöht. Calcium wird auch über die Schweißdrüsen ausgeschieden. Calcium passiert die Plazenta und geht in die Muttermilch über.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Standard-Genotoxizitätstests wurden mit OsvaRen® nicht durchgeführt. Aufgrund der zur Verfügung stehenden Daten muss nicht von einem genotoxischen oder karzinogenen Potential ausgegangen werden.

Reproduktionstoxikologische Studien wurden mit OsvaRen® nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
Stärke, modifiziert (aus Mais),
Maisstärke,
Sucrose,
Gelatine,
Croscarmellose-Natrium,
Magnesiumstearat.

Filmüberzug
raffiniertes Rizinusöl,
Hypromellose.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre
3 Monate nach Anbruch des Behältnisses.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Das Behältnis fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Behältnis mit Kappe aus LDPE: Verpackungsgröße: 180, 200, 250 Filmtabletten. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

55140.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
03.01.2006

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
03.01.2011

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2017

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt