

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

OsvaRen 435 mg/235 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene:

Calcio acetato 435 mg, equivalenti a 110 mg di calcio e carbonato di magnesio, pesante, 235 mg, equivalenti a 60 mg di magnesio.

Eccipienti con effetti noti: ogni compressa rivestita con film contiene al massimo 5,6 mg di sodio e 50 mg di saccarosio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film

Compressa rivestita con film, bianco/ giallastra, oblunga, con una singola linea di frattura.

La linea d'incisione serve per agevolare la rottura al fine d'ingerire la compressa più facilmente e non per dividerla in dosi uguali.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dell'iperfosfatemia, associata ad insufficienza renale cronica in pazienti sottoposti a dialisi (emodialisi, dialisi peritoneale)

OsvaRen è indicato negli adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti:

Da 3 a 10 compresse rivestite con film al giorno, a seconda del livello di fosfato nel siero.

La dose giornaliera deve essere suddivisa secondo il numero di pasti al giorno (normalmente 3 al giorno)

La dose di partenza raccomandata è di 3 compresse al giorno.

Se necessario, il dosaggio può essere aumentato fino ad un massimo di 12 compresse rivestite con film al giorno.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di OsvaRen nei bambini e negli adolescenti non sono state stabilite. Pertanto la somministrazione di OsvaRen non è raccomandata nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni di età (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Per raggiungere il massimo effetto legante sul fosfato, OsvaRen deve essere assunto durante il pasto e non deve essere schiacciato o masticato.

Per una facile deglutizione, le compresse devono essere assunte con un po' di liquido.

Nel caso in cui le compresse siano troppo grandi per essere deglutite dal paziente, possono essere spezzate lungo la linea di frattura subito prima di deglutirle per evitare che si percepisca un gusto di acido acetico.

Poiché il tasso e/o l'entità dell'assorbimento di altri medicinali definiti può variare quando usati in concomitanza con OsvaRen, i medicinali orali elencati al paragrafo 4.5 non devono essere assunti entro un periodo di 2 ore prima e di 3 ore dopo l'assunzione di OsvaRen (vedere paragrafo 4.5).

OsvaRen può essere utilizzato per lunghi periodi.

4.3 Controindicazioni

OsvaRen è controindicato nei pazienti con:

- Ipfosfatemia
- Ipercalcemia con o senza sintomi clinici, per esempio come risultato di un sovradosaggio di vitamina D, sindrome paraneoplastica (carcinoma bronchiale, carcinoma mammario, carcinoma renale, plasmacitoma), metastasi ossee, sarcoidosi o osteoporosi da immobilizzazione;
- Elevati livelli di magnesio nel siero superiori a 2 mmol/l, e/o sintomi di ipermagnesiemia;
- Blocco AV di III° grado;
- Miastenia grave;

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'uso di leganti del fosfato deve essere preceduto da una consultazione sulla dieta riguardante l'assunzione di fosfato, e può dipendere dal tipo di trattamento dialitico che il paziente sta ricevendo.

OsvaRen deve essere somministrato con cautela (solo sotto continuo monitoraggio di calcio, magnesio e fosfato nel siero) in caso di iperfosfatemia severa con un prodotto calcio-fosforo superiore a $5,3 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$ se:

- refrattario alla terapia
- iperpotassiemia refrattaria
- bradicardia clinicamente rilevante o blocco AV di II° grado con bradicardia.

Deve essere condotto un monitoraggio continuo del fosfato sierico, del magnesio sierico, del calcio sierico e del prodotto calcio-fosfato, soprattutto in caso di contemporanea assunzione di preparazioni a base di vitamina D e diuretici tiazidici.

Alte dosi di OsvaRen e una somministrazione prolungata possono produrre ipermagnesiemia. L'ipermagnesiemia è prevalentemente asintomatica, ma in alcuni casi sono stati rilevati effetti sistemici.

Per i sintomi e la gestione dell'ipermagnesiemia e dell'ipercalcemia vedere paragrafo 4.9.

Si deve raccomandare ai pazienti di chiedere il parere del medico sul medicinale prima di assumere antiacidi contenenti sali di calcio e magnesio per evitare di aggiungerli al carico di calcio e magnesio.

Se i pazienti con insufficienza renale cronica ricevono OsvaRen possono sviluppare episodi di ipercalcemia, specialmente in combinazione con la somministrazione di metaboliti della vitamina D.

I pazienti devono essere avvertiti dei possibili sintomi dell'ipercalcemia.

Durante una terapia di lungo termine con OsvaRen deve essere posta attenzione alla comparsa o alla progressione delle calcificazioni vascolari e dei tessuti molli. Il rischio diminuisce abbassando il prodotto calcio-fosforo fino a valori $< 4,5 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$.

Nei pazienti che ricevono glicosidi digitalici, OsvaRen deve essere somministrato solo sotto controllo ECG e con il monitoraggio del livello di calcio nel siero.

L'aumentata assunzione di sali del calcio può produrre una precipitazione degli acidi grassi e biliari sotto forma di saponi di calcio. Ciò può indurre costipazione.

In caso di diarrea il dosaggio di OsvaRen deve essere ridotto.

OsvaRen contiene saccarosio. I pazienti affetti da rari disturbi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o di insufficienza di sucralasi-isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

OsvaRen contiene sodio. Ciò deve essere tenuto in considerazione dai pazienti la cui dieta prevede un controllo attento dell'assunzione di sodio.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di OsvaRen nei bambini e negli adolescenti non sono state stabilite. Pertanto la somministrazione di OsvaRen non è raccomandata nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni di età.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Per prevenire l'interazione tra OsvaRen ed altri medicinali, quando assunti contemporaneamente, gli altri medicinali orali elencati in questo paragrafo non devono essere assunti nelle 2 ore precedenti e nelle 3 ore successive all'assunzione di OsvaRen (vedere paragrafo 4.2).

OsvaRen influisce sull'assorbimento di antibiotici (come tetracicline, doxiciclina, norfloxacina, alcune cefalosporine come cefpodoxima, cefuroxima e alcuni chinoloni (inibitori della girasi) come ciprofloxacina, bifosfonati, fluoruri, ketoconazolo, preparazioni di estramustina, anticolinergici, zinco, acidi urso- e chenodesossicolico e alofantrina.

In caso di trattamento aggiuntivo con preparazioni orali a base di ferro, deve essere posta attenzione al fatto che l'assunzione simultanea di magnesio può influire sull'assorbimento del ferro.

I sali di magnesio possono assorbire la digossina nel tratto gastrointestinale, diminuendo la sua biodisponibilità.

Può verificarsi assorbimento di nitrofurantoina, diminuendo la sua biodisponibilità e prevedibilmente l'effetto anti-infettivo del medicinale.

Anche l'assorbimento gastrointestinale di penicillamina può essere ridotto, riducendo probabilmente i suoi effetti farmacologici.

Una combinazione di carbonato di magnesio, magnesio idrossido e idrossido di alluminio con levotiroxina può causare un aumento dell'assorbimento di levotiroxina.

La vitamina D ed i derivati aumentano l'assorbimento di calcio. I diuretici tiazidici riducono l'eliminazione renale di calcio. In caso di concomitante assunzione di OsvaRen e tiazidici o derivati della vitamina D è quindi necessario controllare il livello di calcio nel siero (vedi paragrafo 4.4).

L'uso concomitante di estrogeni con OsvaRen può incrementare l'assorbimento di calcio.

La sensibilità ai glicosidi, e quindi il rischio di aritmia, è aumentato da livelli elevati di calcio nel siero (vedere paragrafo 4.4).

La somministrazione di adrenalina in pazienti con alti livelli di calcio nel siero può portare a un'aritmia grave.

L'effetto degli antagonisti del calcio può essere ridotto.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Vi sono dati assenti o limitati sull'uso di OsvaRen in donne in gravidanza. Gli studi animali sono insufficienti per quanto riguarda la tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). OsvaRen non deve essere usato in gravidanza a meno che la condizione clinica della donna non richieda un trattamento con calcio acetato e magnesio carbonato.

Allattamento

L'acetato di calcio ed il carbonato di magnesio vengono escreti nel latte materno in quantità tale che gli effetti sui neonati/infanti allattati sono probabili (vedere paragrafo 5.2).

L'allattamento non è raccomandato durante il trattamento con OsvaRen.

Fertilità

Non ci sono dati disponibili.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non pertinente.

4.8 Effetti indesiderati

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100$, $e < 1/10$)

Non comune ($\geq 1/1.000$, $e < 1/100$)

Raro ($\geq 1/10.000$, $e < 1/1.000$)

Molto raro ($< 1/10.000$)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Patologie gastrointestinali:

Comune:

Feci molli, irritazione gastrointestinale come nausea, anoressia, sensazione di ripienezza, eruttazione, costipazione e diarrea.

Disturbi del metabolismo e della nutrizione:

Comune:

Ipercalcemia sia sintomatica che asintomatica, ipermagnesiemia asintomatica.

Non comune:

Ipercalcemia sintomatica da moderata a severa, ipermagnesiemia sintomatica.

Molto raro:

Iperpotassiemia, alterazioni della mineralizzazione ossea indotte dal magnesio.

Per i sintomi dell'ipercalcemia e dell'ipermagnesiemia vedere paragrafo 4.9.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto benefico/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo www.aifa.gov.it/content/segnalazione-reazioni-avverse.

4.9 Sovradosaggio

Una ipermagnesiemia acuta (sia asintomatica che con tossicità acuta sistemica) sopprime l'attività neuronale centrale e periferica inibendo il rilascio di acetilcolina. Si può prevedere una tossicità sistemica a partire da concentrazioni ematiche di 2,5 mmol/l, segni di severa neurotossicità compaiono a partire da 3 mmol/l e oltre. Con concentrazioni di 2,5 – 5,0 mmol/l sono stati osservati disturbi gastrointestinali (nausea, anoressia, costipazione), spasmi vescicali, debolezza muscolare, letargia, mancanza di riflessi tendinei profondi e disturbi della conduzione AV e dello stimolo ventricolare. In caso di livelli di magnesio nel siero di 5 – 10 mmol/l, sono stati osservati ipotensione arteriosa indotta da vasodilatazione, ileo paralitico, paralisi flaccida e coma. Ad un livello superiore a 10 mmol/l può verificarsi arresto respiratorio e cardiaco.

I sintomi dell'ipercalcemia sono inizialmente debolezza muscolare e disturbi gastrointestinali (dolori addominali, costipazione, nausea e vomito). L'ipercalcemia severa è caratterizzata da disturbi della coscienza (per esempio letargia, disorientamento, stupore, in casi estremi anche coma). Nei pazienti con un livello di calcio nel siero superiore a 3,5 mmol/l è possibile una crisi ipercalcemica con sintomi quali:

- poliuria, polidipsia
- nausea, anoressia, costipazione, pancreatite (infrequente)
- aritmia, accorciamento dell'intervallo QT, adinamia, ipertensione
- debolezza muscolare fino a pseudo-paralisi
- psicosi, sonnolenza fino a coma.

Un sovradosaggio prolungato può portare allo sviluppo di una osteopatia adinamica.

Trattamento d'emergenza:

In aggiunta al trattamento sintomatico, la terapia per l'ipermagnesiemia consiste nella riduzione della concentrazione di magnesio nel liquido di dialisi e nella riduzione della dose di OsvaRen.

Se i livelli di calcio nel siero aumentano fino a più di 2,5 mmol/l, devono essere considerati una riduzione della dose e/o un abbassamento del calcio nel liquido di dialisi fino a 1,25 mmol/l oltre al trattamento sintomatico. In caso di ipercalcemia (calcio nel siero > 2,75 mmol/l) la terapia con OsvaRen deve essere temporaneamente interrotta. Nei pazienti con un livello di calcio nel siero superiore a 3,5mmol/l l'intervento terapeutico consiste in un trattamento di emodialisi con dializzato privo di calcio. Durante il trattamento con un dializzato privo di calcio è necessario un attento monitoraggio della concentrazione di calcio nel siero al fine di minimizzare il rischio di ipocalcemia e reazioni avverse cardiovascolari.

Agenzia Italiana del Farmaco

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per il trattamento dell'iperkaliemia e dell'iperfosfatemia

Codice ATC: V03AE04

Meccanismo d'azione

Poiché l'acetato di calcio e il carbonato di magnesio sono composti leganti del fosfato, possono indurre con il fosfato contenuto nel cibo la formazione di sali di fosfato, calcio e magnesio a bassa solubilità nell'intestino cieco, che saranno poi escreti con le feci. L'acetato di calcio raggiunge la sua massima capacità legante il fosfato ad un pH di 6 – 8. Quindi, OsvaRen è adatto come legante del fosfato anche nei pazienti con ipo o anacidità dello stomaco.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Considerando che non vi è nessuna precipitazione di complessi di **magnesio** indotta dal fosfato assunto con la dieta o indotta da altri nutrienti, gli ioni di magnesio dissolti sono biodisponibili e sono assorbiti nell'intestino.

L'entità dell'assorbimento di magnesio somministrato per via orale ad individui sani dipende dalla quantità assunta. Lavori sperimentali hanno dimostrato che il tasso di assorbimento nei pazienti che hanno ricevuto 1,5 mmol di magnesio al giorno è stato del 65 %, e nei pazienti che hanno ricevuto 40 mmol al giorno è stato solo dell'11 %.

Gli ioni di **calcio** dissolti sono biodisponibili e possono essere assorbiti per via intestinale poiché il calcio non forma complessi insolubili di calcio con il fosfato contenuto nei cibi o altri nutrienti. L'assorbimento di calcio è governato da meccanismi di regolazione ormonale. Il rapporto di assorbimento aumenta con dosi maggiori e con stati ipocalcemicici e diminuisce con l'aumento dell'età. Dipendendo dallo stato della vitamina D e dalle dosi assunte, si può supporre un assorbimento frazionale del 10-35%. Una somministrazione di dosi maggiori produrrà solo un minimo aumento della quantità assorbita. Il normale assorbimento giornaliero con il cibo ammonta a circa 1000 mg.

Distribuzione

Il **magnesio** corporeo totale è di circa 20 – 28 g. Negli adulti sani, circa il 53 % del magnesio totale è nelle ossa, il 27 % nei muscoli, il 19 % nei tessuti molli e meno dell'1 % è extracellulare. La maggioranza del magnesio intracellulare è in forma legata.

Il **calcio** corporeo totale è circa 1,250 g (31 mol) in una persona del peso di 70 kg, di questo il 99% è situato nelle ossa e nei denti. Circa 1 g è nel plasma e nel fluido extracellulare, e da 6 a 8 g nei tessuti stessi. I valori di riferimento del calcio totale nel siero variano, a seconda dei laboratori clinici e dei metodi di misurazione, all'interno di un intervallo normale di 2,15-2,57 mmol/l. Circa il 40-45 % di questa quantità è legato alle proteine del plasma, circa l'8- 10 % è complessato con ioni come il citrato, e il 45-50 % è dissociato sotto forma di calcio ionizzato.

Eliminazione

I sali di **magnesio** somministrati per via orale sono eliminati nelle urine (frazione assorbita) e nelle feci (frazione non assorbita). Piccole quantità sono escrete nel latte materno. Il magnesio attraversa la placenta.

In condizioni fisiologiche il **calcio** è escreto in quantità approssimativamente uguali nelle urine e nelle secrezioni intestinali endogene. L'ormone paratiroideo, la vitamina D e i diuretici tiazidici diminuiscono l'escrezione urinaria di calcio, laddove altri diuretici (diuretici dell'ansa), calcitonina e ormone della crescita favoriscono l'escrezione renale. L'escrezione urinaria di calcio decresce negli stadi primari dell'insufficienza renale. L'escrezione urinaria di calcio aumenta durante la gravidanza. Il calcio è anche escreto dalle ghiandole sudoripare. Il calcio attraversa la placenta ed è escreto nel latte materno.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non sono stati condotti studi standard di genotossicità con OsvaRen. Sulla base dei dati disponibili non si ipotizza un potenziale genotossico o carcinogenico.

Non sono stati condotti studi sulla tossicità riproduttiva con OsvaRen.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nella compressa:

amido, pregelatinizzato, dal mais
amido di mais,
saccarosio,
gelatina,
sodio croscarmellosso,
magnesio stearato.

Rivestimento:

olio di ricino, raffinato,
ipromellosa.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Dopo la prima apertura del contenitore: 3 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Tenere il contenitore ben chiuso per proteggerlo dall'umidità.
Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Contenitore HDPE con tappo LDPE: confezionamento da 180 compresse rivestite con film.
È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 038540011

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione
Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO