

**1. Bezeichnung des Arzneimittels**

OsvaRen®

**2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung**

Jede Filmtablette enthält: 435 mg Calciumacetat (entspricht 110 mg Calcium) und 235 mg Magnesiumcarbonat, schweres (entspricht 60 mg Magnesium)

Sonstige Bestandteile: Jede Filmtablette enthält maximal 5,6 mg Natrium und 50,00 mg Saccharose.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile finden Sie in Abschnitt 6.1.

**3. Darreichungsform**

Filmtablette. Weiß bis gelblich, längliche Filmtablette mit einer Bruchkerbe. Die Bruchkerbe dient nur dazu, das Schlucken der Tablette durch Teilen zu erleichtern, nicht um die Tablette in gleichmäßige Dosen zu teilen.

**4. Klinische Angaben**

**4.1 Anwendungsgebiete**

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

**4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung**

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

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

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

Um eine maximale phosphatbindende Wirkung zu erhalten, sollte OsvaRen® nur 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 – entlang der Bruchkerbe unmittelbar vor der Einnahme in 2 Teile gebrochen werden.

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

Wenn die Anwendung von OsvaRen® einmal vergessen wurde, sollte mit der üblichen Dosis fortgefahren werden (eine vergessene

Dosis sollte nie mit einer doppelten Dosis kompensiert werden).

OsvaRen® kann langfristig angewandt werden.

**Anwendung bei Kindern und Jugendlichen:**

Für die Anwendung von OsvaRen® bei diesen Patientengruppen liegen keine ausreichenden Daten vor. Aus diesem Grund wird die Anwendung von OsvaRen® bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

**4.3 Gegenanzeigen**

Die Anwendung von OsvaRen® ist kontraindiziert bei Patienten mit:

- Hypophosphatämie
- Hypercalcämie mit oder ohne klinische Symptome, 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 Hypermagnesiämie;
- AV-Block III;
- Myasthenia gravis;
- Hypersensibilität gegen die Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile

**4.4 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 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup> bei

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

Es sollte eine kontinuierliche Überwachung der Serumphosphat-, Serummagnesium- und Calcium-Phosphatwerte durchgeführt werden, insbesondere bei gleichzeitiger Einnahme von Vitamin-D-Präparaten und Thiaziddiuretika.

Hohe Dosen und die langfristige Anwendung von OsvaRen® können zu einer Magnesiumüberdosierung (Hypermagnesiämie) führen.

Eine Magnesiumüberdosierung ist in den meisten Fällen asymptomatisch, aber in manchen Fällen kann eine systemische Wirkung auftreten.

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.

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

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 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup> 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.

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 Durchfall sollte die OsvaRen®-Dosis reduziert werden.

OsvaRen® enthält Saccharose. Patienten mit seltenen Erbkrankheiten wie Fructoseintoleranz, Glukose-Galaktose-Malabsorption und Saccharose-Isomaltase-Mangel dürfen dieses Arzneimittel nicht anwenden.

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

**Anwendung bei Kindern und Jugendlichen:**

Für diese Patientengruppen liegen keine ausreichenden Daten für eine Anwendung von OsvaRen® vor. 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, sollten innerhalb eines Zeitraums von 2 Stunden vor und 3 Stunden nach der Anwendung von OsvaRen® keine anderen der in 4.5 aufgeführten Oralmedikamente eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

Bei zusätzlicher Verabreichung von oralen Eisenpräparaten muss darauf geachtet werden, dass die gleichzeitige Einnahme von

Magnesium die Eisenaufnahme beeinträchtigen kann.

Vitamin D und Derivative 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).

Ein erhöhter Serumcalciumspiegel steigert die Glykosid-Empfindlichkeit und erhöht das Risiko von Herzrhythmusstörungen (siehe Abschnitt 4.4). Die Wirkung von Antagonisten ist möglicherweise eingeschränkt. Die Verabreichung von Adrenalin bei Patienten mit erhöhten Serumcalciumwerten kann zu schweren Herzrhythmusstörungen führen.

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

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

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 blockiert werden, was wiederum die pharmakologischen Eigenschaften des Produkts beeinträchtigt.

#### 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Für OsvaRen® liegen keine klinischen oder tierexperimentellen Daten vor. Es ist nicht bekannt, ob OsvaRen® Schäden beim Fötus verursacht, wenn es während der Schwangerschaft angewandt wird, oder ob es die Fruchtbarkeit beeinträchtigen kann. Deshalb sollte OsvaRen® Schwangeren nur dann verabreicht werden, wenn der mögliche Vorteil eindeutig die Risiken übersteigt.

Calciumacetat und Magnesiumcarbonat gehen in die Muttermilch über (siehe Abschnitt 5.2). Während der Anwendung von OsvaRen® wird das Stillen nicht empfohlen.

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

Keine Angaben.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Sehr häufig: (≥ 1/10)  
Häufig: (≥ 1/100 und < 1/10)  
Gelegentlich: (≥ 1/1.000 und < 1/100)  
Selten: (≥ 1/10.000 und < 1/1.000)  
Sehr selten: (< 1/10.000)

Nicht bekannt (auf der Grundlage der verfügbaren Daten ist keine Angabe möglich)

#### 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 ossäre Störungen der Mineralisation.

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

#### 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), Blasenspasmus, 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) sowie Lethargie. 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, Pancreatitis (selten)
- Arrhythmie, Verkürzung des QT-Intervalls, 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

Da Calciumacetat und Magnesiumcarbonat phosphatbindende Präparate sind, führen sie zusammen mit dem sich in Lebensmitteln befindlichen Phosphatgehalt 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

##### Absorption

Vorausgesetzt dass keine Immunpräzipitate auf **Magnesium**komplexe (Präzipitationsreaktion) durch diätetisches Phosphat oder andere Nährstoffe gebildet werden, sind die gelösten Magnesiumionen bioverfügbar und werden im Darm absorbiert.

Die Absorption von oral verabreichtem Magnesium hängt bei gesunden Menschen von der Versorgung ab. Experimente haben gezeigt, dass die Absorptionsrate 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 aufgelösten **Calciumionen** sind bioverfügbar und können über die Darmpassage absorbiert werden, solange das Calcium zusammen mit dem in den Nahrungsmitteln oder anderen Nährstoffen enthaltenen Phosphat keine unlöslichen Calciumkomplexe bildet. Die Calciumabsorption wird von hormonellen regulativen Mechanismen beeinflusst. Bei höheren Dosierungen und hypocalcämischen Zuständen steigt die Absorptionsrate und nimmt mit zunehmendem Alter ab. Abhängig vom Vitamin-D-Status und den eingenommenen Dosen kann eine partielle Absorption von 10–35% erwartet werden.

Die Verabreichung höherer Dosen wird zu einem geringeren Anstieg der absorbierten

Menge führen. Normalerweise werden über das Essen pro Tag etwa 1.000 mg aufgenommen.

#### Verteilung

Der gesamte Magnesiumgehalt 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 Calciumgehalt im Körper beträgt bei einer Person mit einem Körpergewicht von 70 kg etwa 1.250 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 Zitrat, 45–50% finden sich als freie Ionen.

#### Ausscheidung

Oral verabreichte **Magnesiumsalze** 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

Der Kern der Tablette besteht aus: Vorverkleisterte Stärke (aus Maisstärke), Maisstärke, Saccharose, Gelatine, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat.

Filmüberzug: raffiniertes Rizinusöl, Hypromellose.

### 6.2 Unverträglichkeiten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Haltbarkeitsdauer

3 Jahre.

3 Monate nach erstem Öffnen des Behältnisses.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Das Behältnis fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Behälter mit Kappe aus LDPE: Verpackungsgröße: 100, 180, 200, 250, 500 Filmtabletten.

Möglicherweise sind nicht alle Verpackungsgrößen auf dem Markt erhältlich.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. Zulassungsinhaber

Fresenius Medical Care Nephrologica  
Deutschland GmbH  
61346 Bad Homburg v.d.H.  
Deutschland

## 8. Zulassungsnummer

55140.00.00

## 9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

03.01.2006 / 03.01.2011

## 10. Stand der Information

Februar 2011

## 11. Verkaufsabgrenzung

Apothekenpflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin