

## **FACHINFORMATION**

## **1 BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

### **RenaMag**

435 mg Calciumacetat und 214,6 mg Magnesiumcarbonat Filmtabletten

## **2 QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Filmtablette enthält:

435 mg Calciumacetat (entspricht 110,23 mg Calcium) und 214,6 mg Magnesiumcarbonat, schweres (entspricht 55,00 mg Magnesium)

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe 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 und Art der Anwendung**

#### Dosierung

##### *Kinder und Jugendliche*

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

### *Erwachsene*

3 bis 10 Filmtabletten pro Tag, abhängig vom Serumphosphatspiegel. 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.

### Art der Anwendung

Um eine maximale phosphatbindende Wirkung zu erhalten, sollte RenaMag 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, 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 RenaMag beeinträchtigt werden kann, sollten keine anderen oralen Medikamente innerhalb eines Zeitraums von 2 Stunden vor und 3 Stunden nach Einnahme von RenaMag eingenommen werden.

Wenn die Anwendung von RenaMag einmal vergessen wurde, sollte mit der üblichen Dosis fortgefahren werden (eine vergessene Dosis sollte nie mit einer doppelten Dosis kompensiert werden).

RenaMag kann langfristig angewandt werden.

### **4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- 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

#### 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 RenaMag 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  $5,3 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$  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 RenaMag können zu einer Magnesiumüberdosierung (Hypermagnesämie) führen. Eine Magnesiumüberdosierung ist in den meisten Fällen asymptomatisch, aber in manchen Fällen kann eine systemische Wirkung auftreten.

Bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz kann RenaMag 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 Hypermagnesämie und Hypercalcämie finden Sie unter Abschnitt 4.9.

Während einer langfristigen Behandlung mit RenaMag muss auf den Verlauf oder das Auftreten von vaskulären und Weichteilkalzifikationen geachtet werden. Das Risiko wird durch ein Absenken des Calcium-Phosphat-Gehalts auf  $< 4,5 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$  vermindert.

Bei Patienten, denen Digitalisglykoside verabreicht werden, sollte RenaMag 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 RenaMag - Dosis reduziert werden.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten RenaMag nicht einnehmen.

### Kinder und Jugendliche

Für diese Patientengruppen liegen keine ausreichenden Daten für eine Anwendung von RenaMag vor. Aus diesem Grund wird die Anwendung von RenaMag bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Um eine Wechselwirkung von RenaMag bei gleichzeitiger Einnahme mit anderen Arzneimitteln zu verhindern, sollten innerhalb eines Zeitraums von 2 Stunden vor und 3 Stunden nach der Anwendung von RenaMag keine anderen oralen Medikamente eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

RenaMag beeinträchtigt die Aufnahme von Tetrazyklinen, auch Doxzyklin, Biphosphonaten, Fluoriden, einigen Chinolonen (Gyrase-Inhibitoren) wie Ciprofloxacin und Norfloxacin, einigen Cephalosporinen, wie z.B. Cefpodoxim und Cefuroxim, Ketokonazol, Estramustin-Präparaten, Zink, Strontium, Urso- und Chenodesoxycholsäure und anionischen Austauschharzen.

Bei zusätzlicher Verabreichung von oralen Eisenpräparaten muss darauf geachtet werden, dass die gleichzeitige Einnahme von Magnesium die Eisenaufnahme beeinträchtigen kann.

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 RenaMag 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 und Vitamin A mit RenaMag 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.

Antazida, Protonenpumpeninhibitoren, und H<sub>2</sub>-Antihistaminika verschieben den pH-Wert des Magens und können den Zerfall der Arzneiform verändern und die Phosphatbindung beeinträchtigen. Calcium- und Magnesiumhaltige Antazida können zudem zu einer zusätzlichen unerwünschten Zufuhr dieser Elektrolyte führen.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Schwangerschaft

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

##### Stillzeit

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

##### Fertilität

Es liegen keine Erfahrungen über die Wirkung von RenaMag auf die Fertilität vor.

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

Keine Angaben.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Sehr häufig: ( $\geq 1/10$ )

Häufig: ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ )

Gelegentlich: ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ )

Selten: ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ )

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 ossäre Störungen der Mineralisation.

Weitere 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 nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3

D-53175 Bonn

Website: <http://www.bfarm.de>

## **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, 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 RenaMag-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 RenaMag 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 Lebensmittel 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 RenaMag auch zur Phosphatbindung bei Patienten mit Hypo- bzw. Anazidität des Magens.

### **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

#### Absorption

Vorausgesetzt dass keine Immunpräzipitate auf Magnesiumkomplexe (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, so lange 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 1000 mg aufgenommen.

#### Verteilung

Der gesamte Magnesiumgehalt im Körper liegt bei etwa 20-28 g. Bei gesunden Erwachsenen befinden sich etwa 67% des gesamten Magnesiumgehalts in den Knochen 31% 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, 40-50% finden sich als freie Ione.

#### 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 RenaMag nicht durchgeführt. Aufgrund der zur Verfügung stehenden Daten muss nicht von einem genotoxischen oder karzinogenen Potential ausgegangen werden.

Reproduktionstoxikologische Studien wurden mit RenaMag nicht durchgeführt.

## **6 PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern:

Maisquellstärke

Gelatine

Croscarmellose-Natrium

Magnesiumstearat

Mikrokristalline Cellulose

Lactose Monohydrat

Gefälltes Siliciumdioxid (wasserfrei)

#### Filmüberzug:

Hypromellose

Macrogol 6000

## **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

## **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

## **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Keine besonderen Anforderungen

## **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

100 oder 200 Filmtabletten in PVC/PVDC-Aluminium-Blister.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7 INHABER DER ZULASSUNG**

RenaCare NephroMed GmbH  
Werrastr. 1 a  
D-35625 Hüttenberg  
Tel.: 0 64 03 - 9 21 60  
Fax.: 0 64 03 - 9 21 63  
E-Mail: [mail@renacare.com](mailto:mail@renacare.com)

## **8 ZULASSUNGSNUMMER**

## **9 DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

## **10 STAND DER INFORMATION**

März 2015

## **11 VERKAUFSABGRENZUNG**

Apothekenpflichtig