

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nefrocitran, 1080 mg, tabletki o zmodyfikowanym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletka zawiera 1080 mg potasu cytrynianu (10 miliekwiwalentów (mEq)), co odpowiada 390 mg potasu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka o zmodyfikowanym uwalnianiu.

Owalne, obustronnie wypukłe, niepowlekane, nakrapiane tabletki, o niejednolitym kolorze od kremowego do żółtego (długość: 18,50 mm $\pm$ 0,2 mm, szerokość: 8,5 mm $\pm$ 0,1 mm).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Nefrocitran działa zobojętniająco i jest wskazany do:

- Leczenia pacjentów z kamieniami nerkowymi i hipocytraturią lub przewlekłą kamicą szczawianowo-wapniową.
- Leczenia i zapobiegania nawracającej kamicy moczanowej z kamicą wapniową lub bez niej oraz kamicy cystynowej.
- Leczenia kwasicy kanalików nerkowych z kamicą wapniową.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

U pacjentów z ciężką hipocytraturią (cytrynian w moczu <150 mg/dobę) leczenie należy rozpocząć od całkowitej dawki 6480 mg (60 mEq) na dobę (6 tabletek) podzielonej na 3 dawki na dobę. Pojedyncza dawka to 2 tabletki.

U pacjentów z łagodną hipocytraturią (cytrynian w moczu >150 mg/dobę) leczenie należy rozpocząć od całkowitej dawki 3240 mg (30 mEq) na dobę (3 tabletki) podzielonej na 3 dawki na dobę. Pojedyncza dawka to 1 tabletka.

W razie potrzeby dawkę można zwiększyć, o ile nie zostanie przekroczony limit 10800 mg (100 mEq) na dobę.

Zaburzenia czynności nerek

Produkt leczniczy Nefrocitran jest przeciwwskazany u osób ze współczynnikiem przesączania kłębuszkowego (GFR) ≤ 44 mL/min/1,73 m² (patrz punkt 4.3). U osób z GFR pomiędzy 45 a 59 mL/min/1,73 m² i prawidłowym stężeniem potasu w osoczu, zaleca się regularne monitorowanie parametrów czynności nerek i stężenia potasu we krwi (patrz punkt 4.4).

Potasu cytrynian jest przeciwwskazany u pacjentów z podwyższonym stężeniem potasu w osoczu (patrz punkt 4.3)

Zaburzenia czynności wątroby

Potasu cytrynian należy stosować ostrożnie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku

Ponieważ u pacjentów w podeszłym wieku istnieje większe prawdopodobieństwo pogorszenia czynności nerek, należy zachować ostrożność przy doborze dawki i zaleca się monitorowanie czynności nerek.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Nefrocitrana u dzieci. Brak dostępnych danych.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki należy przyjmować podczas posiłków lub w ciągu 30 minut po posiłku, aby uniknąć dolegliwości żołądkowo-jelitowych.

Tabletki należy połykać w całości, popijając wystarczającą ilością płynu. Nie należy ich popijać alkoholem, kruszyć, żuć ani rozpuszczać, ponieważ może to spowodować zbyt wczesne uwolnienie leku.

Tabletki należy przyjmować w połączeniu z dietą, w której unika się pokarmów o wysokiej zawartości sodu i soli kuchennej. Pacjenci przyjmujący produkt leczniczy Nefrocitrana powinni zwiększyć ilość przyjmowanych płynów.

Zaleca się stosowanie 24-godzinnego pomiaru stężenia cytrynianów w moczu i pH moczu w celu określenia adekwatności dobranej dawki początkowej i oceny skuteczności wszelkich zmian dawkowania. W przypadku wartości pH, która jest wyższa lub niższa niż docelowy zakres od 6,0 do 7,0, całkowita dobową dawkę powinna zostać dostosowana zgodnie z potrzebami pacjenta. Najlepiej jest to zrobić w przypadku dawki wieczornej.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Zaburzenia czynności nerek ($GFR \leq 44 \text{ mL/min/1,73 m}^2$)
- Aktywne lub przewlekłe infekcje dróg moczowych
- Hiperkaliemia
- Ciężkie uszkodzenie mięśnia sercowego
- Niekontrolowana cukrzyca
- Niewydolność nadnerczy
- Zasadowica metaboliczna lub oddechowa
- Czynna choroba wrzodowa żołądka
- Opóźnione opróżnianie żołądka
- Niedrożność jelit

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Hiperkaliemia i kardiotoksyczność

U pacjentów z upośledzonym mechanizmem wydalania potasu podanie produktu leczniczego Nefrocitrana może spowodować hiperkaliemię i zatrzymanie akcji serca. Potencjalnie śmiertelna hiperkaliemia może rozwinąć się szybko i przebiegać bezobjawowo.

Co cztery miesiące należy monitorować stężenie elektrolitów w surowicy (sodu, potasu, chlorków

i dwutlenku węgla), stężenie kreatyniny w surowicy oraz wykonywać morfologię krwi.

Ciężkie zaburzenia czynności wątroby

Istnieje możliwość wystąpienia hiperkaliemii i toksyczności cytrynianu w przypadku ciężkich zaburzeń czynności wątroby, chociaż nie badano wpływu stosowania doustnego potasu cytrynianu u tych pacjentów (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności nerek

U osób z GFR między 45 a 59 ml/min/1,73 m² i stężeniem potasu w osoczu w prawidłowym zakresie, zaleca się regularne monitorowanie parametrów czynności nerek i stężenia potasu we krwi przy dawce początkowej, po zwiększeniu dawki lub w przypadku zmniejszenia GFR. Częstotliwość powinna być zgodna z kryteriami lekarza, ale nie rzadziej niż dwa razy w roku.

Interakcje z alkoholem

W przypadku jednoczesnego przyjmowania produktu leczniczego Nefrocitrán z alkoholem in vitro, szybkość rozpuszczania tabletki zwiększa się, co może prowadzić do utraty efektu zmodyfikowanego uwalniania leku (patrz punkt 4.2).

Substancje pomocnicze

Ten produkt leczniczy zawiera 390 mg potasu w każdej tabletce, co należy wziąć pod uwagę u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek lub u pacjentów kontrolujących zawartość potasu w diecie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Należy unikać jednoczesnego stosowania

Amfetaminy	Środki alkalinizujące mogą zmniejszać wydalanie amfetamin. Postępowanie: Należy rozważyć alternatywy dla jednoczesnego stosowania amfetamin i środków alkalinizujących. Jeśli środki te muszą być stosowane jednocześnie, pacjenci powinni być uważnie monitorowani pod kątem nadmiernego działania amfetaminy. Należy rozważyć modyfikację terapii.
Leki antycholinergiczne	Mogą nasilać działanie wrzodotwórcze potasu cytrynianu.
Leki moczopędne oszczędzające potas (np. amilorid, spironolakton, triamteren, eplerenon)	Sole potasu mogą nasilać hiperkaliemiczne działanie leków moczopędnych oszczędzających potas. Postępowanie: To skojarzenie powinno być stosowane tylko w przypadkach znacznej hipokaliemii i tylko wtedy, gdy można ściśle monitorować stężenie potasu w surowicy. Należy rozważyć modyfikację terapii.

Jednoczesne stosowanie wymaga monitorowania

Inhibitory konwertazy angiotensyny	Mogą nasilać hiperkaliemiczne działanie soli potasu.
Aliskiren	Sole potasu mogą nasilać hiperkaliemiczne działanie aliskirenu.
α -/ β - agonści (działający pośrednio)	Środki alkalinizujące mogą zwiększać stężenie α -/ β -agonistów w surowicy (działających pośrednio).
Wodorotlenek glinu	Pochodne kwasu cytrynowego mogą zwiększać wchłanianie wodorotlenku glinu.
Amantadyna	Środki alkalinizujące mogą zwiększać stężenie amantadyny w surowicy.
Antagoniści receptora angiotensyny II	Sole potasu mogą nasilać hiperkaliemiczne działanie antagonistów receptora angiotensyny II.

Leki beta-adrenolityczne	Mogą nasilać hiperkaliemiczne działanie soli potasu.
Digoksyna	Może nasilać hiperkaliemiczne działanie soli potasu.
Preparaty zawierające drospirenon	Mogą nasilać hiperkaliemiczne działanie soli potasu.
Finerenon	Sole potasu mogą nasilać hiperkaliemiczne działanie finerenonu.
Heparyna	Może nasilać hiperkaliemiczne działanie soli potasu.
Heparyny drobnocząsteczkowe	Mogą nasilać hiperkaliemiczne działanie soli potasu.
Mekamylamina	Środki alkalinizujące mogą zwiększać stężenie mekamylaminy w surowicy.
Memantyna	Środki alkalinizujące mogą zwiększać stężenie memantyny w surowicy.
Nikorandil	Może nasilać hiperkaliemiczne działanie soli potasu.
Niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) (np. indometacyna)	Mogą nasilać hiperkaliemiczne działanie soli potasu.
Chinina	Środki alkalinizujące mogą zwiększać stężenie chininy w surowicy.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Nefrocitrana u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni ani pośredni szkodliwy wpływ na ciążę, rozwój zarodka/płod, poród lub rozwój poporodowy (patrz punkt 5.3).

Produkt leczniczy Nefrocitrana należy stosować w czasie ciąży wyłącznie wtedy, gdy oczekiwane korzyści przewyższają potencjalne ryzyko. Chociaż podczas ciąży, a w szczególności podczas porodu, istnieje większe ryzyko związane z potencjalnie ciężką kwasicą i hipokaliemią u pacjentek z dRTA (kwasicą nerkową kanalików dystalnych) niż z leczeniem środkami alkalinizującymi, u kobiet z powikłaną ciążą może istnieć zwiększone ryzyko rozwoju hiperkaliemii, gdy spożycie potasu jest wysokie.

Karmienie piersią

Potas przenika do mleka ludzkiego, ale przy dawkach terapeutycznych produktu leczniczego Nefrocitrana nie przewiduje się wpływu na noworodki/niemowlęta karmione piersią. Produkt leczniczy Nefrocitrana może być stosowany w okresie karmienia piersią.

Płodność

Nie stwierdzono wpływu potasu cytrynianu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Nefrocitrana nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Działanie niepożądane dotyczy postaci produktu i produktów potasowych, powodujących zaburzenia żołądkowo-jelitowe, w tym nudności, wymioty, biegunkę, ból brzucha, dyskomfort i może potencjalnie prowadzić do owrzodzenia przewodu pokarmowego, krwawienia, perforacji i (lub) niedrożności jelit.

Działania niepożądane są wymienione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i częstością występowania. Częstości są zdefiniowane jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów/częstość	Preferowany termin MedDRA
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania <i>Częstość nieznana</i>	Hiperkaliemia*
Zaburzenia serca <i>Częstość nieznana</i>	Odwracalne zatrzymanie akcji serca (przy dużym stężeniu potasu cytrynianu)
Zaburzenia żołądka i jelit <i>Bardzo często</i> <i>Często</i> <i>Częstość nieznana</i>	Ból brzucha Ból w górnej części brzucha, biegunka, niestrawność, nudności, wymioty, gazy (wzdęcia, odbijanie, gazy) Uszkodzenie błony śluzowej przewodu pokarmowego, krwawienie lub niedrożność przewodu pokarmowego

*Ciężka hiperkaliemia może prowadzić do osłabienia/paraliżu mięśni i zaburzeń przewodzenia w sercu (np. blok serca, komorowe zaburzenia rytmu serca, asystolia). U pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, np. niewydolnością serca, zaburzeniami rytmu serca, potasu cytrynian należy stosować ostrożnie, ponieważ mogą być oni bardziej podatni na zagrażające życiu skutki sercowe związane z hiperkaliemią lub hipokaliemią. Częstość występowania hiperkaliemii u pacjentów leczonych potasu cytrynianem jest nieznana, dlatego zaleca się ściśle monitorowanie stężenia potasu w surowicy w celu uniknięcia hiperkaliemii.

U pacjentów z szybkim czasem pasażu żołądkowo-jelitowego matryca woskowa tabletki może być obecna w kale.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C; 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Przedawkowanie produktu leczniczego Nefrocitrana może powodować hiperkaliemię. Zaburzenia spowodowane hiperkaliemią mają głównie charakter nerwowo-mięśniowy i sercowo-naczyniowy.

Zaburzenia nerwowo-mięśniowe obejmują depresję, splątanie, parestezje, osłabienie mięśni, a czasami wiotkie porażenie kończyn, które może mieć charakter postępujący.

Zaburzenia sercowo-naczyniowe obejmują bradykardię, niskie ciśnienie krwi, które w niektórych przypadkach może mieć poważny przebieg i może prowadzić do zaburzeń rytmu serca, zatrzymania akcji serca i nagłej śmierci.

Leczenie

W przypadku przedawkowania należy przerwać podawanie potasu. W zależności od stopnia nasilenia hiperkaliemii, leczenie może obejmować szybko działające leki stosowane w leczeniu hiperkaliemii (wapń i insulina z glukozą) oraz środki mające na celu usunięcie potasu z organizmu (hemodializa, leki wiążące potas w przewodzie pokarmowym lub leki moczopędne). Pacjenci powinni być monitorowani za pomocą EKG.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: związki mineralne; preparaty potasu
Kod ATC: A12BA02

Podawanie produktu leczniczego zwiększa pH moczu i zwiększa stężenie cytrynianu w moczu. Podczas długotrwałego podawania codzienne wydalone ilości potasu w dużym stopniu korelują z podawaną dawką dobową, a akumulacja potasu jest mało prawdopodobna w przypadku prawidłowej czynności nerek. U niektórych pacjentów może wystąpić przejściowe zmniejszenie stężenia wapnia w moczu.

W wyniku alkalizującego działania produktu leczniczego Nefrocitran, tendencja do krystalizacji szczawianu wapnia i kwasu moczowego jest znacznie zmniejszona, co skutkuje mniejszą skłonnością do rozwoju kamicy moczowej z tych soli.

Ponadto wzrost zawartości cytrynianu w moczu sprzyja jego łączeniu z solami wapnia, zmniejszając aktywność jonów wapnia, a tym samym nasycenie szczawianu wapnia. Wzrost pH moczu zmniejsza zarówno aktywność jonów wapnia, ułatwiając ich łączenie się ze zdysocjowanymi anionami, jak i przyczynia się do zwiększenia jonizacji kwasu moczowego.

Produkt leczniczy Nefrocitran nie zmienia nasycenia moczu fosforanem wapnia, ponieważ efekt zwiększonego kompleksowania cytrynianu przez wapń jest równoważony przez wzrost zależnej od pH dysocjacji fosforanu. Kamienie z fosforanu wapnia są bardziej stabilne w moczu o odczynie zasadowym.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Potas

Wchłanianie

Jelito cienkie jest głównym miejscem wchłaniania potasu, przy czym około 90% potasu z diety jest wchłaniane przez dyfuzję prostą.

Dystrybucja

Około 98% potasu w organizmie znajduje się wewnątrz komórek, a tylko około 2% w płynie pozakomórkowym, w tym w osoczu krwi. Duże wewnątrzkomórkowe stężenie potasu jest utrzymywane przez pompę sodowo-potasową ($\text{ATP-aza Na}^+/\text{K}^+$), która aktywnie transportuje potas do komórek, jednocześnie wydalając sód. Potas jest równomiernie rozmieszczony w różnych tkankach, z dużym stężeniem w tkance mięśniowej, wątrobie i czerwonych krwinkach. Potas nie wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm

Jony potasu nie są metabolizowane.

Eliminacja

Około 90% spożytego potasu (60-100 mEq) jest wydalone z moczem, pozostałe 10% jest wydalone z kałem, a bardzo niewielka ilość jest wydalana z potem. Wydalanie potasu jest ściśle regulowane przez mechanizmy nerkowe w celu utrzymania stężenia potasu w osoczu w wąskim zakresie fizjologicznym. Na wydalanie potasu wpływają również różne czynniki, w tym spożycie pokarmu, poziom aldosteronu i równowaga kwasowo-zasadowa.

Cytrynian

Wchłanianie

Cytrynian jest wchłaniany z pożywienia w jelicie cienkim za pomocą kotransportera Na⁺/dikarboksylanu. Wchłanianie cytrynianu jest szybkie i wydajne - 96 do 98% wchłania się w ciągu 3 godzin.

Dystrybucja

Przy fizjologicznym pH krwi (7,4) cytrynian jest całkowicie zjonizowany w postaci trójwartościowej. Większość cytrynianu we krwi krąży niezwiązana w stosunkowo małych stężeniach, a pozostała ilość jest związana z wapniem, potasem i sodem.

Metabolizm

Po podaniu doustnym cytrynian ulega oksydacyjnemu rozkładowi metabolicznemu do dwutlenku węgla (CO₂) lub wodorowęglanu. W związku z tym z jego metabolizmem związany jest efekt alkalizujący.

Eliminacja

Cytrynian jest filtrowany przez nerki i wydany z moczem lub ponownie wchłaniany. Szybkość wydalania cytrynianu może się różnić w zależności od czynników takich jak pH moczu i stan kwasowo-zasadowy organizmu. Niewielka ilość cytrynianu może być wydalana z kałem.

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek wzrost cytrynianu w moczu obserwuje się w ciągu pierwszej godziny po podaniu produktu leczniczego Nefrocitrana w dawce 20 mEq i utrzymuje się on przez około 12 godzin. W przypadku wielokrotnych dawek wzrost wydalania cytrynianu osiąga szczyt trzeciego dnia. Produkt leczniczy Nefrocitrana zapobiega zazwyczaj szerokim dobowym wahaniom cytrynianu w moczu, utrzymując w ten sposób cytrynian w moczu na wyższym, bardziej stałym poziomie przez cały dzień.

Po zaprzestaniu leczenia produktem leczniczym Nefrocitrana, cytrynian w moczu zaczyna powracać do poziomu sprzed leczenia.

Wzrost wydalania cytrynianu jest bezpośrednio zależny od dawki produktu leczniczego Nefrocitrana. Po długotrwałym leczeniu, podawanie 60 mEq/dobę zwiększa poziom cytrynianu w moczu i pH odpowiednio o około 400 mg/dobę i 0,7 jednostki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wosk Carnauba
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących temperatury przechowywania produktu leczniczego. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Tabletki tego produktu leczniczego są pakowane do butelki z polietylenu (HDPE), zamykanej zakrętką (PP) z pierścieniem gwarancyjnym oraz wkładką z Aluminium/PE/PP. Butelka jest oznakowana i zapakowana w pudełko tekturowe.

Wielkość opakowania: 100 tabletek o zmodyfikowanym uwalnianiu.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tarchomińskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfarm” Spółka Akcyjna
ul. A. Fleminga 2
03-176 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr:

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO