POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Fosrenol 750 mg žvečljive tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena žvečljiva tableta vsebuje 750 mg lantana v obliki lantanovega karbonata hidrata.

Pomožna snov z znanim učinkom:
Žvečljive tablete vsebujejo tudi povprečno 1599 mg dekstratov, ki vsebujejo glukozo.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Žvečljiva tableta.

Bele, ploščate, 20-mm, okrogle tablete z zaobljenim robom, z vtisnjeno oznako ‘S405/750’ na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Fosrenol je indicirano pri odraslih bolnikih kot sredstvo za vezavo fosfatov in ga uporabljamo za nadzor hiperfosfatemije pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic, ki so na hemodializi ali na kontinuirani ambulantni peritonealni dializi. Zdravilo Fosrenol je indicirano tudi pri odraslih bolnikih s kronično boleznijo ledvic, ki niso na dializi, pri katerih so ravni fosfatov v serumu ≥ 1,78 mmol/l in pri katerih dieta z majhno vsebnostjo fosfatov sama ne zadostuje za nadzor ravni fosfatov v serumu.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Fosrenol je namenjeno za peroralno uporabo.

Tablete je treba popolnoma prežvečiti in se ne smejo pogoltniti cele. Tablete se lahko zaradi lažjega žvečenja zdrobijo. Če je na voljo peroralni prašek Fosrenol, lahko ta pri bolnikih, ki imajo težave z žvečenjem tablet, nadomesti žvečljive tablete (glejte poglavje 4.4).

Odrasli, vključno s starejšimi (> 65 let)
Zdravilo Fosrenol je treba jemati s hrano ali takoj po obroku, v dnevnem odmerku, ki ga razdelimo med več obrokov. Bolniki morajo upoštevati priporočeno dieto za nadzor nad vnosom fosfata in tekočine. Zdravilo Fosrenol je v obliki žvečljivih tablet, zato zaužitje dodatne tekočine ni potrebno. Koncentracijo fosfata v serumu je treba nadzorovati in odmerek zdravila Fosrenol titrirati na vsake 2 do 3 tedne, dokler ni dosežena sprejemljiva koncentracija fosfata v serumu. Nato je potreben reden nadzor.

Nadzor koncentracije fosfata v serumu so prikazali pri odmerkih višjih od 750 mg na dan. Največji odmerek, ki so ga raziskovali v kliničnih študijah pri omejenem številu bolnikov, je 3750 mg. Bolniki, ki se odzovejo na zdravljenje z lantanom, navadno želeno koncentracijo fosfatov v serumu dosežejo z dnevnim odmerkom od 1500 do 3000 mg lantana.

Pediatrična populacija
Varnost in učinkovitost zdravila Fosrenol pri otrocih in mladostnikih, starih do 18 let, še nista bili dokazani (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Jetrna okvara
Učinka jetrne okvare na farmakokinetiko zdravila Fosrenol niso ocenili. Zaradi njegovega mehanizma delovanja in odsotnosti jetrnega presnavljanja odmerkov pri jetrni okvari ni treba spremeniti, vendar pa je treba bolnika skrbno spremljati (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Hipofosfatemija

Zapora črevesja

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri študijah z zdravilom Fosrenol na živalih so dokazali odlaganje lantana v tkivu. Pri 105 biopsijah kosti, bolnikov, ki so bili zdravljeni z zdravilom Fosrenol, nekateri do 4,5 let, so se sčasoma pokazale povečane koncentracije lantana (glejte poglavje 5.1). Poročali so o primerih odlaganja lantana v gastrointestinalni sluznici, predvsem po dolgotrajni uporabi. Odlaganje lantana v gastroduodenalni sluznici se endoskopsko pokaže kot belkaste lezije različnih velikosti in oblik. Prav tako so bile pri odlaganju lantana v gastroduodenalni sluznici ugotovljene različne patološke posebnosti, kot so kronično ali aktivno vnetje, atrofija žlez, regenerativne spremembe, foveolarna hiperplazija, intestinalna metaplazija in neoplazija. Uporaba zdravila Fosrenol v kliničnih študijah, daljših od 2 let, je za zdaj omejena. Vendar pri zdravljenju z zdravilom Fosrenol, ki je trajalo do 6 let, niso opazili sprememb profila koristi in tveganja.

V povezavi z lantanom so poročali o primerih gastrointestinalne obstrukcije, ileusa, subileusa in gastrointestinalne perforacije, od katerih so nekateri zahtevali kirurški poseg ali hospitalizacijo (glejte poglavje 4.8).

Zdravljenje z lantanom pri bolnikih s predispozicijo za gastrointestinalno obstrukcijo, ileus, subileus in perforacijo, na primer tistih s spremenjeno gastrointestinalno anatomijo (npr. divertikularna bolezen, peritonitis, gastrointestinalni kirurški poseg v anamnezi, gastrointestinalni rak in gastrointestinalna ulceracija) ali hipomotilitetnimi motnjami (npr. zaprtje, diabetična gastropareza) in pri osebah, ki jemljejo zdravila, za katera je znano, da povečujejo te učinke, je dovoljeno le po skrbnem razmisleku. Pri osebah s trenutno prisotno obstrukcijo črevesja je zdravljenje z lantanom kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Vsi, zdravniki in bolniki, morajo biti med zdravljenjem z lantanovim karbonatom pozorni na znake in simptome bolezni prebavil, posebno na zaprtje in bolečine v trebuhu/napihnjenost trebuha, kar lahko kaže na zaporo črevesja, ileus ali subileus.

Prenehanje zdravljenje z lantanovim karbonatom se priporoča pri bolnikih, pri katerih se razvijejo resno zaprtje ali drugi resni gastrointestinalni znaki in simptomi, ne glede na obstoj predispozicije.

Bolniki z akutnim peptičnim ulkusom, ulceroznim kolitisom, s Crohnovo boleznijo ali obstrukcijo črevesja niso bili vključeni v klinične študije z zdravilom Fosrenol.

Fosrenol tablete je treba popolnoma prežvečiti in se ne smejo pogoltniti cele (glejte poglavje 4.2). V povezavi z neprežvečenimi ali nepopolno prežvečenimi tabletami zdravila Fosrenol so poročali o resnih gastrointestinalnih zapletih.

Pri bolnikih z ledvično insuficienco lahko pride do hipokalciemije. Zdravilo Fosrenol ne vsebuje kalcija. Zato je treba pri teh bolnikih v rednih časovnih presledkih nadzorovati koncentracije kalcija v serumu ter jim dajati tudi ustrezne nadomestke.
Lantan se ne presnavlja z jetrnimi encimi, ampak se najverjetneje izloča z žolčem. Stanja, ki povzročijo znatno zmanjšanje žolčnega pretoka, so lahko povezana z vedno počasnejšim izločanjem lantana, kar lahko povzroči višje ravni v plazmi in povečano nalaganje lantana v tkivih (glejte poglavji 5.2 in 5.3). Večina absorbiranega lantana se izloča skozi jetra, zato je priporočeno spremljanje jetrne funkcije.

Če se pojavi hipofosfatemija, je treba zdravljenje z zdravilom Fosrenol prekiniti.

Pri bolnikih, ki jemljejo lantanov karbonat, lahko izvid rentgenskega pregleda trebušne votline izgleda podobno kot, če bi uporabili rentgensko kontrastno sredstvo.

Bolniki z redko malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Lantanov karbonat hidrat lahko poveča pH v želodcu. Priporočamo, da spojin, za katere je znano, da medsebojno delujejo z antacidi, ne zaužijete 2 uri po tem, ko ste zaužili odmerek zdravila Fosrenol (npr. klorokin, hidroksiklorokin in ketokonazol).

Pri zdravih osebah sočasno jemanje citrata ni vplivalo na absorpcijo in farmakokinetiko lantana.

V kliničnih študijah jemanje zdravila Fosrenol ni vplivalo na serumske koncentracije v maščobi topnih vitaminov A, D, E in K.

Študije pri prostovoljcih so pokazale, da sočasno dajanje zdravila Fosrenol z digoksinom, varfarinom ali metoprololom ne povzroča klinično pomembnih sprememb v farmakokinetičnem profilu teh zdravil.

V simuliranem želodčnem soku lantanov karbonat hidrat ni tvoril netopnih kompleksov z varfarinom, digoksinom, furosemidom, fenitoinom, metoprololom ali enalaprilom, kar nakazuje na majhno možnost, da bi vplival na absorpcijo teh zdravil.

Vendar pa so interakcije z zdravili kot so tetraciklini in doksiciklin, teoretično mogoče, in če je treba zdravilo Fosrenol dajati sočasno s temi zdravili, priporočamo, da jih vzamete 2 uri pred zaužitjem odmerka zdravila Fosrenol ali dve uri po njem.

V študiji z enkratnim odmerkom pri zdravih prostovoljcih se je biološka uporabnost peroralnega ciprofloksacina zmanjšala za 50 %, kadar se je dajal skupaj z zdravilom Fosrenol. Priporoča se, da se peroralne formulacije s floksacinom vzamejo vsaj dve uri pred jemanjem zdravila Fosrenol ali štiri ure po njem.

Snovi, ki vežejo fosfate (vključno z zdravilom Fosrenol), dokazano zmanjšujejo absorpcijo levotiroksina. Zato se zdravljenje z nadomeščanjem ščitničnega hormona ne sme izvajati v roku dveh ur od doziranja zdravila Fosrenol, poleg tega pa je priporočeno natančnejše nadzorovanje ravni TSH v pacientih, ki dobivajo obe zdravili.

Lantanov karbonat hidrat ni substrat citokroma P450 in *in vitro* ne inhibira aktivnosti poglavitnih izoencimov CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9 ali CYP2C19 humanega citokroma P450.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

<u>Nosečnost</u>
Ni zadostnih podatkov o uporabi zdravila Fosrenol pri nosečnicah.

Študija na podganah je pri velikih odmerkih pokazala reproduktivno fetotoksičnost (zakasnelo odpiranje oči in spolno dozorevanje) in zmanjšano telesno težo mladičev (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Zdravila Fosrenol ne uporabljajte pri nosečnicah.

Dojenje
Ni znano, ali se lantan izloča v materino mleko. Študije o izločanju lantana v mleko pri živalih niso bile izvedene. Skrbno je treba pretehtati, ali naj se dojenje ali zdravljenje z zdravilom Fosrenol nadaljuje/prekine, pri čemer je treba upoštevati morebitno korist dojenja za otroka in morebitno korist zdravljenja z zdravilom Fosrenol za doječo mater.

Plodnost
Podatki o vplivu lantanovega karbonata na plodnost pri ljudeh niso na voljo. V toksikoloških študijah na podganah lantanov karbonat ni škodljivo vplival na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Fosrenol lahko povzroči omotico in vrtoglavico, ki lahko zmanjšata sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Najpogosteje omenjeni neželeni učinki, z izjemo glavobola in kožnih alergijskih reakcij, so gastrointestinalne narave in se zmanjšajo pri jemanju zdravila Fosrenol s hrano ter sčasoma, s stalno uporabo izzvenijo (glejte poglavje 4.2).

Pogostnost možnih neželenih učinkov, navedena spodaj, je opredeljena na naslednji način: zelo pogosti (≥ 1/10), pogosti (≥ 1/100 do < 1/10), občasni (≥ 1/1000 do < 1/100), redki (≥ 1/10 000 do < 1/1000), zelo redki (< 1/10 000), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Infekcijske in parazitske bolezni	
Občasni	gastroenteritis, laringitis
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	
Občasni	eozinofilija
Bolezni endokrinega sistema	
Občasni	hiperparatiroidizem
Presnovne in prehranske motnje	
Pogosti	hipokalciemija
Občasni	hiperkalciemija, hiperglikemija, hiperfosfatemija, hipofosfatemija, anoreksija, povečan apetit
Bolezni živčevja	
Zelo pogosti	glavobol
Občasni	omotičnost, sprememba okusa
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
Občasni	vrtoglavica
Bolezni prebavil	
Zelo pogosti	bolečina v trebuhu, diareja, navzea, bruhanje
Pogosti	zaprtje, dispepsija, napenjanje
Občasni	ileus, subileus, intestinalna obstrukcija, sindrom razdražljivega črevesa, ezofagitis, stomatitis, redko blato, prebavne motnje, gastrointestinalne motnje (neopredeljene), suha usta, težave z zobmi, eruktacija
Redki	intestinalna perforacija
Bolezni kože in podkožja	
Občasni	alopecija, povečano potenje

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	
Občasni	artralgija, mialgija, osteoporoza
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	
Občasni	astenija, bolečine v prsih, utrujenost, občutek slabosti, periferni edem, bolečina, žeja
Preiskave	
Občasni	povišana koncentracija aluminija v krvi, povišane vrednosti GGT, povišane vrednosti jetrnih transaminaz, povišana vrednost alkalne fosfataze, zmanjšanje telesne mase
Neznana	prisotni ostanki zdravila[1]

[1]Glejte opozorilo o odlaganju lantana v gastrointestinalni sluznici v poglavju 4.4

Izkušnje po dajanju zdravila v promet: Po odobritvi uporabe zdravila Fosrenol so poročali o primerih alergijskih kožnih reakcij (vključno s kožnim izpuščajem, urtikarijo in pruritusom), kar kaže na tesno časovno povezavo z zdravljenjem z lantanovim karbonatom. V kliničnih preskušanjih so bile alergijske kožne reakcije v skupinah, ki so prejemale zdravilo Fosrenol, in skupinah, ki so prejemale placebo/primerjalno zdravilno učinkovino, zelo pogoste (≥ 1/10).

Čeprav so poročali o številnih drugih posameznih neželenih učinkih nobenega od teh ne smatramo za nepričakovanega pri tej populaciji bolnikov.

Opazili so prehodne spremembe v QT intervalu, vendar jih niso povezali s povečanimi neželenimi učinki na srce.

Pediatrična populacija
Pogostnost, vrsta in resnost neželenih učinkov pri otrocih niso bile v celoti dokazane. Pri zdravljenih otrocih je predvsem negotovost glede kopičenja v kosteh in tveganja zaostajanja v rasti.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih
Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje
Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja. Največji dnevni odmerek lantana, ki so ga v treh dneh prejeli zdravi prostovoljci med študijo v fazi I je bil 4718 mg. Opaženi neželeni učinki so bili blagi do zmerni in so obsegali navzeo in glavobol.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje hiperkaliemije in hiperfosfatemije, oznaka ATC: V03A E03.

Zdravilo Fosrenol vsebuje lantanov karbonat hidrat. Aktivnost lantanovega karbonata hidrata kot snovi, ki veže fosfate je odvisna od velike afinitete lantanovih ionov, ki se sproščajo iz karbonatne soli v kislem želodčnem soku, za prehrambeni fosfat. Nastane netopni lantan fosfat, ki zmanjša absorpcijo fosfata iz prebavnega trakta.

Skupno 1130 bolnikov s kronično odpovedjo ledvic zdravljenih s hemodializo ali kontinuirano ambulantno peritonealno dializo so zajeli v dve študiji faze II in v dve študiji faze III. Tri študije so bile kontrolirane s placebom (1 stalen odmerek in 2 titrirana odmerka). Ena je kot aktivno primerjalno snov vključevala kalcijev karbonat. Med temi študijami je 1016 bolnikov prejelo lantanov karbonat, 267 bolnikov je prejelo kalcijev karbonat in 176 bolnikov placebo.

Dve s placebom nadzorovani randomizirani študiji sta vključili bolnike na dializi po izplavljanju predhodnih snovi, ki vežejo fosfate. Po titraciji lantanovega karbonata za doseganje ravni fosfata v serumu med 1,3 in 1,8 mmol/l v prvi študiji (odmerki do 2250 mg/dan) ali ≤ 1,8 mmol/l v drugi študiji (odmerki do 3000 mg/dan) so bili bolniki randomizirani v skupini, ki sta kot vzdrževalno zdravljenje prejemali lantanov karbonat ali placebo. Po 4-tedenski s placebom nadzorovani randomizirani fazi se je koncentracija fosfata v serumu v skupini, ki je prejemala placebo, v obeh študijah povečala za 0,5 in 0,6 mmol/l v primerjavi z bolniki, ki so nadaljevali z zdravljenjem z lantanovim karbonatom. 61 % bolnikov, ki so prejemali lantanov karbonat, je vzdrževalo odziv v primerjavi s 23 % bolnikov, ki so prejemali placebo.

Aktivna primerjalna študija je pokazala, da so se ravni fosfata v serumu znižale na ciljno raven 1,8 mmol/l na koncu petega tedna titracijskega obdobja; pri 51 % bolnikov v skupini, ki je prejemala lantan, v primerjavi s 57 % bolnikov v skupini, ki je prejemala kalcijev karbonat. V 25. tednu je bil odstotek randomiziranih bolnikov z nadzorovanimi ravnmi fosfata v serumu v obeh skupinah podoben; 29 % v skupini, ki je prejemala lantan, in 30 % v skupini, ki je prejemala kalcijev karbonat (z uporabo pristopa pomanjkanja neuspešnosti). Srednja vrednost ravni fosfata v serumu se je v obeh skupinah zmanjšala za podobno vrednost.

Nadaljnje dolgotrajne razširjene študije so pri nekaterih bolnikih pokazale vzdrževanje zmanjšanja fosfatov po vsaj 2-letnem neprekinjenem jemanju lantanovega karbonata.

O hiperkalciemiji so poročali pri 0,4 % bolnikov zdravljenih z zdravilom Fosrenol v primerjavi z 20,2 % bolnikih, ki so prejemali vezivna sredstva na podlagi kalcija v primerjalnih študijah. Serumske koncentracije paratiroidnega hormona (PTH) se lahko spreminjajo odvisno od serumske koncentracije kalcija, fosfatov in vitamina D pri bolnikih. Za zdravilo Fosrenol ni dokazano, da ima neposreden vpliv na koncentracijo paratiroidnega hormona (PTH) v serumu.

V dolgoročni študiji kosti so v daljšem časovnem obdobju opazili povečanje koncentracije lantana v kosteh od povprečnih vrednosti pri kontrolni populaciji. Mediana se je v 24 mesecih trikrat povečala od izhodiščne vrednosti 53 μg/kg. Pri bolnikih, zdravljenih z lantanovim karbonatom, se je koncentracija lantana v kosteh v prvih 12 mesecih zdravljenja povečala vse do mediane 1328 μg/kg (razpon 122 do 5513 μg/kg). Mediana in razpon koncentracije pri 18 in 24 mesecih so bile podobne tistim pri 12 mesecih. Mediana pri 54 mesecih je bila 4246 μg/kg (razpon 1673 do 9792 μg/kg).

Paralelne biopsije kosti (ob izhodišču in v prvem ali drugem letu), pri bolnikih randomiziranih za zdravilo Fosrenol ali kalcijev karbonat v eni študiji in bolnikih randomiziranih za zdravilo Fosrenol ali alternativno zdravljenje v drugi študiji, niso pokazale razlik med obema skupinama v nastanku okvar pri mineralizaciji kosti.

Pediatrična populacija
Izvedena je bila odprta študija za raziskavo učinkovitosti in varnosti zdravila Fosrenol pri hiperfosfatemičnih pediatričnih bolnikih s kronično ledvično boleznijo, ki so na dializi. Ta študija ni dosegla prvotno načrtovane velikosti vzorca, potrebne za statistično primerjavo neinferiornosti v primerjavi s kalcijevim karbonatom, zato je bila opravljena le opisna analiza končnih podatkov. Med 52 bolniki v populaciji FAS, ki so bili izpostavljeni lantanovemu karbonatu v delih 2b in 3 skupaj, je bilo v del 2b vključenih 51 bolnikov, sodelovanje pa jih je prekinilo 10; v del 3 je bilo vključenih 42 bolnikov, sodelovanje pa jih je prekinilo 7; skupna izpostavljenost je bila 26,4 bolnikov-let, čas opazovanja pa je bil 36,8 bolnikov-let.

Po 8 tednih zdravljenja z zdravilom Fosrenol je 35 % preiskovancev, vključenih v populacijo za primarno analizo, doseglo ciljne ravni fosforja v serumu po diagnostičnih kriterijih smernic ameriške Iniciative za kakovostne izide pri ledvični bolezni (KDOQI – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) (tj. < 1,94 mmol/l za starost < 12 let; < 1,78 mmol/l za starost od 12 do 18 let).

V tej študiji pri pediatričnih preiskovancih s kronično ledvično boleznijo, ki so bili na dializi, pri povprečnem dnevnem odmerku 1705 mg (mediana 1500 mg) niso ugotovili novih pomembnih varnostnih težav z lantanovim karbonatom.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Ker pride do vezave lantana in fosforja iz hrane v svetlini želodca in v zgornjem delu tankega črevesa, učinkovitost zdravilo Fosrenol ni odvisna od koncentracij lantana v plazmi.

Lantan je navzoč v okolju. Meritve koncentracije v naravi prisotnega lantana pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic, ki niso bili zdravljeni z lantanovm karbonatom hidratom med fazo III kliničnega preskušanja, so pokazale koncentracije od < 0,05 do 0,90 ng/ml v plazmi in od < 0,006 do 1,0 µg/g v vzorcih kosti, pridobljenih z biopsijo.

Absorpcija
Lantanov karbonat hidrat ima majhno topnost v vodi (< 0,01 mg/ml pri pH 7.5) in se pri peroralnem dajanju zdravila minimalno absorbira. Ocenjujejo, da je pri ljudeh absolutna biološka uporabnost < 0,002 %.

Pri zdravih osebah, ki so prejemali enkratni peroralni odmerek 250 mg do 1000 mg lantana sta se plazemska AUC in C_{max} povečali skladno z absorbcijo, omejeno z disolucijo in odvisno od odmerka, vendar ne proporcionalno z odmerkom. Navidezna plazemska razpolovna doba izločanja je bila pri zdravih osebah 36 ur.

Pri bolnikih na dializi, ki so jim 10 dni dajali 1000 mg odmerek lantana 3-krat dnevno je znašala povprečna (± sd) maksimalna koncentracija 1,06 (± 1,04) ng/ml, srednja AUC_{last} je znašala 31,1 (± 40,5) ng·h/ml. Redne krvne preiskave pri 1707 bolnikih na dializi, ki so jemali lantanov karbonat hidrat do 2 leti niso pokazale povečanja koncentracije lantana v plazmi v tem časovnem obdobju.

Porazdelitev
Lantan se po ponavljajočem peroralnem dajanju lantanovega karbonata hidrata ne kopiči v plazmi bolnikov oziroma živali. Majhen odstotek po peroralni aplikaciji absorbiranega lantana se znatno veže na proteine v plazmi (> 99,7 %) in se je v študijah na živalih široko porazdeljeval v sistemska tkiva predvsem v kosti, jetra in gastrointestinalni trakt, vključno z mezenteričnimi limfnimi vozli. Pri dolgoročnih študijah na živalih so se koncentracije lantana v mnogih tkivih vključno z gastrointestinalnim traktom, kostmi in jetri v določenem času povečale na koncentracije, ki so večkrat presegale koncentracije lantana v plazmi. V nekaterih tkivih npr. v jetrih je bilo doseženo stanje dinamičnega ravnovesja lantana medtem ko je koncentracija v gastrointestinalnem traktu naraščala s trajanjem zdravljenja. Spremembe v koncentracijah lantana v tkivu po prekinitvi zdravljenja so se razlikovale med posameznimi tkivi. Relativno velik odstotek lantana se je ohranil v tkivih za več kot 6 mesecev po ukinitvi odmerjanja (povprečni % ohranjen v kosteh ≤ 100 % (podgana) in ≤ 87 % (pes) ter v jetrih ≤ 6 % (podgana) in ≤ 82 % (pes). V dolgoročnih študijah na živalih, ki so jim dajali visoke

peroralne odmerke lantanovega karbonata (glejte poglavje 5.3), opaženih neželenih učinkov niso povezovali z odlaganjem lantana v tkivih. (Glejte poglavje 5.1 za informacije v zvezi s spremembami koncentracije lantana pri vzorcih na kosteh odvzetih z biopsijo pri bolnikih na dializi po enem letu zdravljenja z lantanom v primerjavi z vezivnimi sredstvi za fosfat na osnovi kalcija).

Srednja C_{max} in AUC_{last} lantana pri otrocih (< 12 let), ki so prejeli enkratni odmerek 500 mg lantanovega karbonata, je predstavljala približno eno tretjino vrednosti pri mladostnikih (≥ 12 let), ki so prejeli 1000 mg lantanovega karbonata (srednja C_{max} 0,214 ng/ml v primerjavi z 0,646 ng/ml in srednja AUC_{last} 2,57 ng·h/ml v primerjavi z 8,31 ng·h/ml).

Biotransformacija
Lantan se ne presnavlja.

Študije niso bile izvedene pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic in z jetrno okvaro. Pri bolnikih s sočasno jetrno boleznijo ob vstopu v fazo III klinične študije ni bilo dokazov o serumski koncentraciji lantana ali poslabšanju jetrne funkcije po več kot dveletnem zdravljenju z zdravilom Fosrenol.

Izločanje
Lantan se izloča v glavnem z blatom in samo približno 0,000031 % peroralnega odmerka se pri zdravih osebah izloča z urinom (ledvični očistek je približno 1 ml/min, kar predstavlja < 2 % celotnega očistka plazme).

Po intravenskem dajanju živalim se je lantan izločil predvsem z blatom (74 % odmerka), tako preko žolča kot tudi direktno prek črevesne stene. Izločanje skozi ledvice je bilo minimalno.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, vpliva na plodnost ali genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

V farmakološki študiji o varnosti je lantanov karbonat hidrat zmanjšal kislost želodca pri podgani.

Pri podganah dajanje velikih odmerkov lantanovega karbonata hidrata od 6. dneva brejosti do 20. dneva po kotitvi ni pustilo posledic na materi, vendar so opazili zmanjšanje teže mladičev in zapoznitev nekaterih označevalcev razvoja (odpiranje oči in vagine). Pri kuncih, ki so jim dajali velike dnevne odmerke lantanovega karbonata hidrata med brejostjo, so opazili toksičnost, ki se je odražala pri materi z zmanjšanim vnosom hrane in s pridobivanjem telesne teže, s povečano izgubo pred in po implantaciji in z zmanjšanjem teže mladičev.

Pri miših in podganah lantanov karbonat hidrat ni bil kancerogen. Pri miših so opazili povečanje želodčnega žleznega adenoma pri skupini z velikimi odmerki (1500 mg/kg/dan). Neoplastični odziv pri miših je povezan s povečanjem spontanih patoloških sprememb v želodcu in nima velikega kliničnega pomena.

Študije pri živalih so pokazale odlaganje lantana v tkivih, še posebej v gastrointestinalnem traktu, mezenteričnih limfnih vozlih, jetrih in v kosteh (glejte poglavje 5.2). Vendar pa vse življenjske študije pri živalih ne nakazujejo na nevarnost uporabe zdravila Fosrenol pri ljudeh. Specifičnih študij imunotoksičnosti niso izvedli.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

dekstrati (hidrirani)
koloidni brezvodni silicijev dioksid
magnezijev stearat

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Bele, cilindrične HDPE plastenke z rajonsko spiralo, opremljene z za otroke varnim polipropilenskim navojnim pokrovčkom z zaščito pred odpiranjem.

Velikost pakiranja
15, 45 tablet. Večkratno pakiranje, ki vsebuje 90 (6 pakiranj po 15) žvečljivih tablet.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2, D02 HW68
Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/07/00655/010-011,013

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15. 05. 2007
Datum zadnjega podaljšanja: 11.12.2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

27. 2. 2025