

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Fosrenol 750 mg peroralni prašek

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena vrečica vsebuje 750 mg lantana (v obliki lantanovega karbonata hidrata).

Pomožna snov z znanim učinkom:

V eni vrečici je tudi 641,7 mg dekstratov, ki vsebujejo glukozo.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Peroralni prašek.

Bel do sivo-bel prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Fosrenol je indicirano pri odraslih bolnikih kot sredstvo za vezavo fosfatov in se uporablja 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 $\geq 1,78$ mmol/l in pri katerih dieta z nizko vsebnostjo fosfatov sama ne zadostuje za nadzor ravni fosfatov v serumu.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Fosrenol je namenjeno za peroralno uporabo.

Fosrenol peroralni prašek je treba zmešati z majhno količino mehke hrane (npr. z jabolčno čežano ali čim podobnim) in ga takoj zaužiti (v 15 minutah). Vrečice ne odprite, dokler je ne boste uporabili. Ko je zdravilo Fosrenol peroralni prašek zmešano s hrano, ga ne smete shraniti za poznejšo uporabo. Zdravilo Fosrenol peroralni prašek je netopen in se pred uporabo ne sme zmešati s tekočino.

Odrasli, vključno s starejšimi (> 65 let)

Zdravilo Fosrenol je treba jemati s hrano ali takoj po obroku, v dnevnem odmerku, ki se ga razdeli med več obrokov. Bolniki morajo upoštevati priporočeno dieto za nadzor vnosa fosfata in tekočine. Zdravilo Fosrenol je peroralni prašek, namenjen mešanju z mehko hrano, zato zaužitje dodatne tekočine ni potrebno. Raven fosfata v serumu je treba spremljati in odmerek zdravila Fosrenol titrirati na vsake 2 do 3 tedne, dokler se ne doseže sprejemljiva raven fosfata v serumu. Nato je potrebno redno sprmljanje. Odmerek je mogoče titrirati z uporabo zdravila v obliki žvečljivih tablet. Te so na voljo v več jakostih, ki omogočajo manjša povečanja odmerka.

Nadzor ravni fosfata v serumu so dokazali pri uporabi odmerkov 750 mg na dan ali večjih. Največji odmerek, ki so ga raziskovali v kliničnih preskušanjih pri omejenem številu bolnikov, je 3750 mg. Bolniki, ki se odzovejo na zdravljenje z lantanom, navadno dosežejo želeno raven fosfatov v serumu z dnevnim odmerkom od 1500 do 3000 mg lantana.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Fosrenol pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista 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.

Okvara jeter

Učinka okvare jeter na farmakokinetiko zdravila Fosrenol niso ocenili. Zaradi njegovega mehanizma delovanja in odsotnosti jetrnega presnavljanja pri okvari jeter ni treba spremeniti odmerkov, kljub temu 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 tkiva. Pri 105 biopsijah kosti, bolnikov, ki so bili zdravljeni z zdravilom Fosrenol, nekateri do 4,5 leta, 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 zdravljenja 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, Crohnovo boleznijo ali obstrukcijo črevesa niso bili vključeni v klinične študije z zdravilom Fosrenol.

Zaradi zmanjševanja tveganja za hude neželene gastrointestinalne zaplete (glejte poglavje 4.2) bolniki tablet zdravila Fosrenol ne smejo pogoltniti celih, ampak jih morajo povsem prežvečiti.

Pri bolnikih z insuficienco ledvic se lahko pojavi hipokalcemija. Zdravilo Fosrenol ne vsebuje kalcija. Zato je treba pri teh bolnikih v rednih časovnih presledkih spremljati raven kalcija v serumu in jim dajati tudi ustrezna dopolnila.

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 se priporoča spremljanje njihovega delovanja.

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

Pri bolnikih, ki jemljejo lantanov karbonat, je lahko izvid rentgenskega pregleda trebušne votline videti podobno kot pri uporabi rentgenskega kontrastnega sredstva.

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 vrednost pH v želodcu. Priporočeno je, da se spojina, za katere je znano, da medsebojno delujejo z antacidi, ne zaužije 2 uri pred odmerkom zdravila Fosrenol ali 2 uri po njem (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 ravni 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 medsebojna delovanja z zdravili, kot so tetraciklini in doksiciklini, teoretično mogoča, in če je treba zdravilo Fosrenol dajati sočasno s temi zdravili, se priporoča, da se jih vzame 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 približno 50 %, kadar so ga dajali skupaj z zdravilom Fosrenol. Priporoča se, da se peroralne oblike 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 pred odmerjanjem zdravila Fosrenol ali dveh ur po njem, poleg tega pa je priporočeno natančnejše spremljanje ravni TSH pri bolnikih, ki dobivajo obe zdravili.

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi zdravila Fosrenol pri nosečnicah.

Študija na podganah je pri velikih odmerkih pokazala reproduktivno fetotoksičnost (zapoznalo odpiranje oči in spolno dozorevanje) in zmanjšano telesno težo mladičev (glejte poglavje 5.3). Morebitno tveganje za ljudi ni znano. Uporaba zdravila Fosrenol v nosečnosti se ne priporoča.

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

Varnost lantanovega karbonata za uporabo pri bolnikih so raziskali v več kliničnih študijah. Najpogosteje omenjeni neželeni učinki, z izjemo glavobola in kožnih alergijskih reakcij, so učinki na prebavila in se zmanjšajo pri jemanju zdravila Fosrenol s hrano ter sčasoma, s stalno uporabo izzvenijo (glejte poglavje 4.2).

Pogostost neželenih učinkov zdravila je navedena po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ 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	hipokalcemija
Občasni	hiperkalcemija, hiperglikemija, hiperfosfatemija, hipofosfatemija, anoreksija, povečan apetit
Bolezni živčevja	
Zelo pogosti	glavobol
Občasni	omotica, spremenjeno okušanje
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	
Občasni	vrtoglavica
Bolezni prebavil*	
Zelo pogosti	bolečina v trebuhu, diareja, navzea, bruhanje
Pogosti	zaprta, dispepsija, vetrovi
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 znojenje

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

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

* V kliničnem preskušanju pri zdravih osebah je bila pojavnost neželenih učinkov na prebavila večja po uporabi zdravila Fosrenol v obliki peroralnega praška (13 oseb, 18,3 %) kot po žvečljivih tabletah (4 osebe, 6,6 %).

Izkušnje po prihodu zdravila na trg

Po odobritvi uporabe zdravila Fosrenol so poročali o primerih alergijskih kožnih reakcij (vključno s kožnim izpuščajem, urtikarijo in pruritusom), ki kažejo 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 ($\geq 1/10$).

Čeprav so poročali o številnih drugih posameznih neželenih učinkih, se nobenega od njih ne šteje 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 I. fazi, je bil 4718 mg. Opaženi neželeni učinki so bili blagi do zmerni ter so obsegali navzeo in glavobol.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zdravljenje hiperkaliemije in hiperfosfatemije, oznaka ATC: V03AE03

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 prehrabni fosfat. Nastane netopni lantan fosfat, ki zmanjša absorpcijo fosfata iz prebavnega trakta.

Pri zdravih osebah, ki so dobivale zdravilo Fosrenol tri dni trikrat na dan v obliki peroralnega praška ali žvečljivih tablet, je bil na podlagi izločanja fosfata z urinom peroralni prašek zdravila Fosrenol farmakodinamično ekvivalenten žvečljivim tabletam zdravila Fosrenol.

Informacije iz študij z žvečljivimi tabletami

Skupno 1130 bolnikov s kronično odpovedjo ledvic, zdravljenih s hemodializo ali kontinuirano ambulantno peritonealno dializo, so zajeli v dve študiji II. faze in v dve študiji III. faze. Tri študije so bile nadzorovane s placebom (1 stalen odmerek in 2 titrirana odmerka). Ena je kot aktivno primerjalno snov vključevala kalcijev karbonat. V teh študijah 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 $\leq 1,8$ mmol/l v drugi študiji (odmerki do 3000 mg/dan) so bili bolniki randomizirani v skupini, ki sta kot vzdrževalno zdravljenje prejemale lantanov karbonat ali placebo. Po 4-tedenski s placebom nadzorovani randomizirani fazi se je koncentracija fosfata v serumu v skupini, ki je prejemale placebo, v obeh študijah povečala za 0,5 in 0,6 mmol/l v primerjavi z bolniki, ki so nadaljevali zdravljenje z lantanovim karbonatom. 61 % bolnikov, ki so prejemale lantanov karbonat, je vzdrževalo odziv v primerjavi s 23 % bolnikov, ki so prejemale 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 titrationskega obdobja; pri 51 % bolnikov v skupini, ki je prejemale lantan, v primerjavi s 57 % bolnikov v skupini, ki je prejemale kalcijev karbonat. V 25. tednu je bil odstotek randomiziranih bolnikov z nadzorovanimi ravni fosfata v serumu v obeh skupinah podoben; 29 % v skupini, ki je prejemale lantan, in 30 % v skupini, ki je prejemale 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 hiperkalcemiji so poročali pri 0,4 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Fosrenol, v primerjavi z 20,2 % bolnikov, ki so prejemale 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 neposredno vpliva 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 $\mu\text{g/kg}$. Pri bolnikih, zdravljenih z lantanovim karbonatom, se je koncentracija lantana v kosteh v prvih 12 mesecih zdravljenja povečala vse do mediane 1328 $\mu\text{g/kg}$ (razpon 122 do 5513 $\mu\text{g/kg}$). Mediana in razpon koncentracije pri 18 in 24 mesecih sta bili podobni tistim pri 12 mesecih. Mediana pri 54 mesecih je bila 4246 $\mu\text{g/kg}$ (razpon 1673 do 9792 $\mu\text{g/kg}$).

Parne 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 1.705 mg (mediana 1.500 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 zgornjem delu tankega črevesa, učinkovitost zdravila Fosrenol ni odvisna od ravni lantana v plazmi.

Lantan je prisoten v okolju. Meritve ravni v naravi prisotnega lantana pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic, ki niso bili zdravljeni z lantanovim karbonatom hidratom med III. fazo 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

Pri zdravih osebah, ki so dobivale zdravilo Fosrenol tri dni trikrat na dan v obliki peroralnega praška ali žvečljivih tablet, je bila po uporabi peroralnega praška zdravila Fosrenol sistemska izpostavljenost lantanu (na podlagi vrednosti AUC_{0-48} in C_{max}) za približno 30 % večja in bolj variabilna kot po žvečljivih tabletah zdravila Fosrenol. Po primerjavi s podatki za žvečljive tablete (glejte spodaj) se sistemska izpostavljenost po uporabi peroralnega praška še vedno ujema z absolutno biološko uporabnostjo $< 0,002$ %.

Pri hiperfosfatemičnih otrocih in mladostnikih s kronično ledvično boleznijo, ki so na dializi, ki so jim zjutraj po zajtrku dajali peroralni prašek, se je lantan počasi absorbiral, pri čemer je bila vrednost t_{max} običajno dosežena v 3 do 8 urah po dajanju, vendar šele med 12 in 24 ur po zaužitju enkratnega odmerka. Farmakokinetični profil lantana pri pediatričnih bolnikih je bil zelo variabilen, pri čemer je bil koeficient variacije za C_{max} in AUC lantana večji od 100 %. Vrednosti razpolovne dobe $t_{1/2}$ lantana ni bilo mogoče oceniti pri vseh preiskovancih, vendar je bila srednja vrednost razpolovne dobe $t_{1/2}$ približno 19 ur (v razponu od 5 do 35 ur).

Informacije iz študij z žvečljivimi tabletami

Lantanov karbonat hidrat ima majhno topnost v vodi ($< 0,01$ mg/ml pri pH 7,5) in se pri peroralnem dajanju minimalno absorbira. Ocenjujejo, da je pri ljudeh absolutna biološka uporabnost $< 0,002$ %.

Pri zdravih osebah, ki so prejele enkratni peroralni odmerek 250 mg do 1000 mg lantana, sta se plazemska AUC in C_{max} povečali skladno z absorpcijo, omejeno z disolucijo in odvisno od odmerka,

vendar manj kot sorazmerno 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-miligramski odmerek lantana trikrat na dan, je bila povprečna ($\pm$ sd) najvišja raven v plazmi 1,06 ($\pm$ 1,04) ng/ml, srednja AUC_{last} pa je bila 31,1 ($\pm$ 40,5) ng·h/ml. Redne krvne preiskave pri 1707 bolnikih na dializi, ki so jemali lantanov karbonat hidrat do 2 leti, niso pokazale povišanja koncentracije lantana v plazmi v tem časovnem obdobju.

Porazdelitev

Lantan se po večkratnem peroralnem dajanju lantanovega karbonata hidrata ne kopiči v plazmi bolnikov oziroma živali. Majhen odstotek po peroralni aplikaciji absorbiranega lantana se znatno veže na beljakovine v plazmi ($> 99,7$ %) ter se je v študijah na živalih obsežno porazdeljeval v sistemska tkiva, predvsem v kosti, jetra in prebavila, vključno z mezenteričnimi limfnimi vozli. Pri dolgoročnih študijah na živalih so se koncentracije lantana v mnogih tkivih, vključno s prebavili, kostmi in jetri, v določenem času povišale na raven, ki so večkrat presegle ravni lantana v plazmi. V nekaterih tkivih, npr. v jetrih, je bilo doseženo stanje dinamičnega ravnovesja lantana, medtem ko je raven v prebavilih naraščala s trajanjem zdravljenja. Spremembe v ravneh lantana v tkivu po prekinitvi zdravljenja so se razlikovale med posameznimi tkivi. Razmeroma 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 velike peroralne odmerke lantanovega karbonata (glejte poglavje 5.3), opaženih neželenih učinkov niso povezovali z odlaganjem lantana v tkivih. (Glejte poglavje 5.1 za informacije o spremembah koncentracije lantana pri vzorcih na kosteh, odvzetih z biopsijo pri bolnikih na dializi po enem letu zdravljenja z vezivnimi sredstvi za fosfat z vsebnostjo lantana, v primerjavi z zdravljenjem z vezivnimi sredstvi za fosfat z vsebnostjo 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 pri bolnikih s kronično odpovedjo ledvic in z okvaro jeter niso bile izvedene. Pri bolnikih s sočasno boleznijo jeter ob vstopu v III. fazo klinične študije ni bilo dokazov o višji ravni lantana v plazmi ali o poslabšanju delovanja jeter po zdravljenjih z zdravilom Fosrenol, ki so trajala do dve leti.

Izločanje

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

Po intravenskem dajanju živalim se je lantan izločil predvsem z blatom (74 % odmerka), prek žolča in neposredno skozi črevesno steno. 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 kazala pri

materi z zmanjšanim vnosom hrane in pridobivanjem telesne teže, s povečano izgubo pred implantacijo in po njej ter 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 na živalih so pokazale odlaganje lantana v tkivih, še zlasti v prebavilih, mezenteričnih limfnih vozlih, jetrih in kosteh (glejte poglavje 5.2). Vendar pa življenjske študije na živalih ne kažejo 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

2,1 g peroralnega praška v vrečicah iz polietilen tereftalata/aluminija/polietilen laminata.

Velikost pakiranja: 90 vrečic (zunanja škatla vsebuje 9 škatel s po 10 vrečicami).

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/07/00655/022

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