

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fosrenol 750 mg purutabletit.

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää lantaanikarbonaattihydraattia vastaten 750 mg lantaania.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Purutabletit sisältävät myös keskimäärin 1599 mg dekstraatteja, jotka sisältävät glukoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Purutabletti.

**Valkoisia, pyöreitä, 20 mm, viistoreunaisia, tasaisia tabletteja, joissa toisella puolella syväpainettu merkintä S405/750.**

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Fosrenol on tarkoitettu fosfaattia sitovana aineena hyperfosfatemian hoitoon hemodialyysissä tai jatkuvaa ambulatorista peritoneaalidialyysissä (CAPD) saavilla kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla aikuispotilailla. Fosrenol on myös tarkoitettu kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastaville aikuispotilaille, jotka eivät saa dialyysihoitoa ja joiden seerumin fosfaattipitoisuudet ovat  $\geq 1,78$  mmol/l ja joilla vähän fosfaattia sisältävä ruokavalio ei yksinään riitä seerumin fosfaattipitoisuuden hallintaan.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

Fosrenol annostellaan oraalisesti.

Tabletit on pureskeltava hyvin, niitä ei saa nielaista kokonaisina. Jotta pureskelu olisi helpompaa, tabletit voidaan murskata. Fosrenol-jauhetta voidaan käyttää potilaille, joiden on vaikea pureskella tabletteja (ks. kohta 4.4).

*Aikuiset, mukaan lukien iäkkäät henkilöt (> 65-vuotiaat)*

Fosrenol otetaan aterian yhteydessä tai välittömästi sen jälkeen, päivittäinen annos jaettuna aterioiden lukumäärällä. Potilaiden tulisi noudattaa suositeltuja ruokavalioita, jotta fosfaatin ja nesteen saantia voidaan kontrolloida. Fosrenolia on saatavana purutabletteina, jolloin vältytään ylimääräisen nesteen nauttimiselta. Seerumin fosfaattitasoja tulee seurata ja Fosrenolin annosta muutetaan 2–3 viikon välein, kunnes päästään hyväksyttäviin seerumin fosfaattitasoihin, jonka jälkeen arvoja tulee seurata säännöllisesti.

Seerumin fosfaattitasojen on todettu pysyvän kurissa 750 mg:n suuruista vuorokausiannoksista alkaen. Rajoitetulla potilasmäärällä tutkittu maksimiannos on kliinisissä tutkimuksissa ollut 3750 mg. Lantaanihoitoon reagoivat potilaat pääsevät yleensä hyväksyttäviin seerumin fosfaattitasoihin annostasolla 1500–3000 mg lantaania vuorokaudessa.

#### *Pediatriset potilaat*

Fosrenolin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

#### *Maksan vajaatoiminta*

Maksan vajaatoiminnan vaikutusta Fosrenolin farmakokinetiikkaan ei ole arvioitu. Sen toimintamekanismin ja maksan aineenvaihdunnan puuttumisen takia maksan vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden annoksia ei pidä muuttaa, mutta heitä on tarkkailtava huolellisesti (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Hypofosfatemia.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Fosrenolin on todettu eläinkokeissa kerääntyvän kudoksiin. Niissä 105 luubiopsiassa, jotka otettiin potilailta, joita hoidettiin Fosrenolilla, osaa heistä enimmillään 4,5 vuoden ajan, todettiin lantaanin pitoisuuksien nousua ajan myötä (ks. kappale 5.1). Lantaanin kertymistä mahalaukun ja suoliston limakalvoon on raportoitu, pääasiassa pitkäaikaisen käytön jälkeen. Tämän löydöksen kliinistä merkitystä ei vielä tunneta.

Yli 2 vuoden mittainen Fosrenolin käyttö kliinisissä tutkimuksissa on rajoitettua. Jopa 6 vuoden mittainen potilaiden hoito Fosrenolilla ei kuitenkaan ole osoittanut mitään muutosta hyöty/riski-profilissa.

Lantaanin käytön yhteydessä on raportoitu maha-suolikanavan tukoksia, ileusta, subileusta ja maha-suolikanavan puhkeamia, joista jotkin ovat vaatineet leikkaus- tai sairaalahoitoa (ks. kohta 4.8).

Varovaisuutta on noudatettava kaikilla potilailla, jotka ovat alttiita maha-suolikanavan tukokselle, ileukselle, subileukselle ja puhkeamalle; esim. potilaat, joilla on maha-suolikanavan anatomisia muutoksia (esim. divertikkelitauti, peritoniitti, aiemmat maha-suolikanavan leikkaukset, maha-suolikanavan syövät, maha-suolikanavan haavat) tai hypomotiliteettiin liittyviä häiriöitä (esim. ummetus, diabeettinen gastropareesi), sekä samanaikaisessa käytössä sellaisten lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään voimistavan näitä vaikutuksia.

Lantaanikarbonaattihoidon aikana lääkäreiden ja potilaiden tulee olla tarkkaavaisia maha-suolikanavaan liittyvien merkkien ja oireiden suhteen. Tämä koskee etenkin ummetusta sekä vatsakipua ja vatsan turvotusta, jotka voivat olla merkkejä suolitukoksesta, ileuksesta tai subileuksesta.

Lantaanikarbonaattihoidon sopivuutta tulee arvioida uudelleen, jos potilaalle kehittyy vaikea ummetus tai muita vaikeita maha-suolikanavaan liittyviä merkkejä ja oireita.

Potilaita, joilla on akuutti peptinen haava, haavainen koliitti, Crohnin tauti tai suolitukos, ei ollut mukana Fosrenolia koskevissa kliinisissä tutkimuksissa.

Fosrenol-tabletit on pureskeltava hyvin; niitä ei saa nielaista kokonaisina (ks. kohta 4.2). Vakavia maha-suolikanavan komplikaatioita on ilmoitettu tapauksissa, joissa Fosrenol-tabletteja ei ole pureskeltu kunnolla tai lainkaan.

Munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla saattaa kehittyä hypokalsemia. Fosrenol ei sisällä kalsiumia. Siitä syystä seerumin kalsiumtasoja tulee seurata tällä potilasryhmällä normaalein välein ja heille tulee antaa sopivaa täydennyshoitoa.

Maksaentsyymit eivät metaboloiki lantaania, mutta lantaania erittyy mitä todennäköisimmin sappeen. Sapen virtauksen merkittävään heikkenemiseen johtavaan sairauteen saattaa liittyä lisäksi lantaanin poistumisen asteittainen hidastuminen, mikä saattaa aiheuttaa korkeammat plasmatasot ja lantaanin kerääntymistä kudoksiin (ks. 5.2 ja 5.3). Koska maksa on pääasiallinen imeytynyttä lantaania eliminoiva elin, suositellaan maksan toimintakokeiden seuraamista.

#### *Pediatriset potilaat*

Fosrenolin turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu lapsilla eikä nuorilla. Käyttöä lapsille ja nuorille ei suositella (ks. kohta 4.2).

Fosrenolin käyttö on syytä keskeyttää, jos potilaalle kehittyy hypofosfatemia.

Lantaanikarbonaattia käyttävillä potilailla saattaa vatsa-alueen röntgenkuvauksessa ilmetä kuvantamisaineelle tyypillisiä varjostumia.

Potilaiden, joilla on harvinainen glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö, ei tule käyttää tätä lääkettä.

#### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

**Lantaanikarbonaattihydraatti saattaa nostaa mahalaukun pH-arvoa. On suositeltavaa, ettei yhdisteitä, joilla on yhteisvaikutuksia antasidien kanssa (esim. klorokiini, hydroksyklorokiini ja ketokonatsoli) oteta kahteen tuntiin ennen tai jälkeen Fosrenolin annostelun.**

**Terveillä koehenkilöillä sitraatin samanaikainen annostelu ei vaikuttanut lantaanin imeytymiseen ja farmakokineetiikkaan.**

Kliinisissä tutkimuksissa Fosrenolin annostelu ei vaikuttanut rasvaliukoisten vitamiinien A, D, E ja K seerumitasoihin.

**Vapaaehtoisilla ihmisillä suoriteissa tutkimuksissa Fosrenolin ja digoksiinin, varfariinin tai metoprololin samanaikainen annostelu ei aiheuttanut kliinisesti merkittäviä muutoksia näiden lääkeaineiden farmakokineettiseen profiiliin.**

**Keinotekoisessa mahanesteessä lantaanikarbonaattihydraatti ei muodostanut liukenemattomia yhdisteitä varfariinin, digoksiinin, furosemidin, fenytoiinin, metoprololin tai enalapriilin kanssa, mikä viittaa siihen, että se vaikuttaa heikosti näiden lääkeaineiden imeytymiseen.**

**Yhteisvaikutus on kuitenkin teoriassa mahdollista esim. tetrasykliinin ja doksisykliinin kaltaisten lääkkeiden kanssa. Jos näitä valmisteita annetaan samanaikaisesti, on suositeltavaa, ettei niitä oteta kahteen tuntiin ennen tai jälkeen Fosrenolin annostelun.**

Oraalisen siprofloksasiinin biologinen hyötyosuus pieneni noin 50 prosentilla, kun sitä otettiin Fosrenolin kanssa terveille koehenkilöille suoritetussa kerta-annostutkimuksessa. On suositeltavaa, että suun kautta otettavat floksasiinivalmisteet otetaan vähintään 2 tuntia ennen Fosrenolin ottoa tai 4 tuntia sen jälkeen.

Fosfaattia sitovien aineiden (Fosrenol mukaan luettuna) on osoitettu vähentävän levotyroksiinin imeytymistä. Tästä johtuen ei kilpirauhashormonin korvaushoitoa tule ottaa kahteen tuntiin ennen tai jälkeen Fosrenolin annostelun, ja kilpirauhasta stimuloivan hormonin (TSH) pitoisuuksien seuranta suositellaan molempia lääkevalmisteita saavilla potilailla.

**Lantaanikarbonaattihydraatti ei ole sytokromin P450 substraatti eikä se merkittävässä määrin inhiboi ihmisen ensisijaisen sytokromin P450:n isoentsyymejä CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9 tai CYP2C19 *in vitro*.**

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### *Raskaus*

Ei ole olemassa riittäviä tietoja Fosrenolin käytöstä raskaana oleville naisille.

Yhdessä rotilla tehdyssä tutkimuksessa esiintyi reproduktiivista sikiötoksisuutta (viivästynyt silmien avautuminen ja seksuaalinen kypsyminen) ja poikasten alhaisempaa syntymäpainoa suurilla annoksilla (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmisille ei tunneta. Fosrenolin käyttöä ei suositella raskauden aikana.

##### *Imetys*

Ei tiedetä, erittyykö lantaani ihmisen rintamaitoon. Lantaanin erittymistä maitoon ei ole tutkittu eläimillä. Päätös rintaruokinnan tai Fosrenol-hoidon jatkamisesta/keskeyttämisestä on tehtävä harkiten. Päätöksessä on otettava huomioon rintaruokinnan mahdollinen hyöty lapselle ja Fosrenol-hoidon mahdollinen hyöty imettävälle äidille.

##### ***Hedelmällisyys***

Ei ole olemassa ihmisen hedelmällisyyttä koskevia tietoja lantaanikarbonaatista. Rotille tehdyissä toksikologisissa tutkimuksissa lantaanikarbonaatti ei vaikuttanut haitallisesti hedelmällisyyteen.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Fosrenol saattaa aiheuttaa heitehuimausta ja huimausta (vertigo), mikä saattaa heikentää ajokykyä ja koneiden käyttökykyä.

#### 4.8 Haittavaikutukset

**Yleisimmin raportoidut haittavaikutukset liittyvät päänsärkyä ja allergisia ihoreaktioita lukuun ottamatta mahalaukkuun ja suolikanavaan. Ne voidaan minimoida ottamalla Fosrenolia ruoan kanssa ja ne helpottuvat yleensä hoidon jatkuessa (ks. kohta 4.2).**

Seuraavaa luokitusta käytettiin lääkkeen haittavaikutusten esiintyvyyden määrittelyssä: Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ); yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

<b>Infektiot</b>	
Melko harvinainen	Gastroenteriitti, kurkunpääntulehdus
<b>Veri ja imukudos</b>	
Melko harvinainen	Eosinofilia
<b>Umpieritys</b>	
Melko harvinainen	Hyperparatyreoidismi

<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>	
Yleinen	Hypokalsemia
Melko harvinainen	Hyperkalsemia, hyperglykemia, hyperfosfatemia, hypofosfatemia, ruokahaluttomuus, lisääntynyt ruokahalu
<b>Hermosto</b>	
Hyvin yleinen	Päänsärky
Melko harvinainen	Heitehuimaus, makumuutokset
<b>Kuulo ja tasapainoelin</b>	
Melko harvinainen	Vertigo
<b>Ruoansulatuselimistö</b>	
Hyvin yleinen	Vatsakipu, ripuli, pahoinvointi, oksentelu
Yleinen	Ummetus, ylävatsavaivat, ilmavaivat
Melko harvinainen	Ileus, subileus, suolitukos, ärtyneen suolen oireyhtymä, esofagiitti, suutulehdus, löysät ulosteet, ruoansulatushäiriöt, maha-suolikanavan häiriöt (tarkemmin määrittelemättömät), suun kuivuminen, hammashäiriöt, röyhtäily
Harvinainen	Suolen puhkeama
<b>Iho ja ihonalainen kudos</b>	
Melko harvinainen	Hiustenlähtö, lisääntynyt hikoilu
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>	
Melko harvinainen	Nivelsärky, lihassärky, osteoporoosi
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>	
Melko harvinainen	Astenia, rintakipu, väsymys, huonovointisuus, perifeerinen turvotus, kivuliaisuus, jano
<b>Tutkimukset</b>	
Melko harvinainen	Veren kohonnut alumiini, kohonnut gamma-GT, kohonnut maksa-arvot, kohonnut AFOS, painonlasku.

#### *Kokemus markkinoille tulon jälkeen*

Fosrenolin hyväksynnän jälkeisessä käytössä on raportoitu allergisia ihoreaktiotapauksia (mukaan lukien ihottumia, urtikariaa ja kutinaa), jotka osoittavat läheistä temporaalista suhdetta lantaanikarbonaattihoitoon. Kliinisissä tutkimuksissa havaittiin allergisia ihoreaktioita sekä Fosrenol- että lumelääke/aktiivisissa verrokkiryhmissä, jolloin ilmenemistiheys oli hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ).

**Vaikka joitakin muita yksittäisiä reaktioita on raportoitu, mitään niistä ei pidetä poikkeavina tässä potilasryhmässä.**

**Ohimeneviä QT-muutoksia on todettu, mutta nämä eivät liittyneet lisääntyneisiin sydämen haittatapahtumiin.**

#### *Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen*

**On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen nhyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:**

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

## 4.9 Yliannostus

**Yliannostustapauksia ei ole raportoitu. Suurin faasin I tutkimuksissa terveille vapaaehtoisille annettu lantaanin vuorokausiannos on ollut 4718 mg, joka annosteltiin kolmen päivän ajan. Todetut haittatapahtumat, pahoinvointi ja päänsärky, ovat olleet kohtalaisia.**

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: lääkkeet hyperkalemian ja hyperfosfatemian hoitoon,  
ATC-koodi: V03A E03.

Fosrenol sisältää lantaanikarbonaattihydraattia. Lantaanikarbonaatin teho fosfaattia sitovana aineena on riippuvainen mahalaukun happamassa ympäristössä karbonaattisuolasta vapautuvien lantaani-ionien suuresta affiniteetista ruokavaliosta saatavaan fosfaattiin. Muodostuva liukenematon lantaanifosfaatti heikentää fosfaatin imeytymistä maha-suolikanavasta.

Yhteensä 1130 potilasta, joilla on krooninen munuaisvaurio ja joita hoidettiin hemodialyysilläpitoitohoidolla tai CAPD-hoidolla, tutkittiin kahdessa faasi II- ja kahdessa faasi III -tutkimuksessa. Kolme tutkimuksista oli lumelääkekontrolloitua (1 kiinteä annos ja 2 titrattua annosta) ja yhdessä oli kalsiumkarbonaattia aktiivisena vertaimena. Näiden tutkimusten aikana 1016 potilasta sai lantaanikarbonaattia, 267 sai kalsiumkarbonaattia ja 176 sai lumelääkettä.

Kahteen lumelääkekontrolloituun, satunnaistettuun tutkimukseen otettiin dialyysipotilaita, kun aiemmat fosfaattisitojat olivat poistuneet heidän elimistöstään. Seerumin fosfaattitaso pyrittiin saamaan yhdessä tutkimuksessa tasolle 1,3–1,8 mmol/l (annokset enintään 2250 mg/vrk) ja toisessa tutkimuksessa  $\leq 1,8$  mmol/l (annokset enintään 3000 mg/vrk). Potilaat satunnaistettiin lantaanikarbonaatin titrauksen jälkeen ylläpitohoitoon, jossa annettiin joko lantaanikarbonaattia tai lumelääkettä. Neljän viikon satunnaistetun lumelääkekontrolloidun jakson jälkeen seerumin fosfaattipitoisuus nousi molemmissa tutkimuksissa lumelääkeryhmässä 0,5–0,6 mmol/l verrattuna potilaisiin, jotka saivat lantaanikarbonaattihoidoa. Lantaanikarbonaattipotilaista 61 %:lla vaste pysyi samana, kun vastaava määrä lumelääkeryhmässä oli 23 %.

Aktiivinen vertailututkimus osoitti, että seerumin fosfaattitasot laskivat 1,8 mmol/l tavoitetasoille 5 viikon titrausjakson päätyttyä 51 %:ssa lantaaniryhmän potilaista verrattuna 57 %:iin kalsiumkarbonaattiryhmän potilaista. Kontrolloitua seerumin fosfaattitasoa viikolla 25 osoittava satunnaistettujen potilaiden prosenttiosuus oli samanlainen kummassakin hoitoryhmässä, 29 % lantaaniryhmässä ja 30 % kalsiumkarbonaattiryhmässä (kun käytettiin puuttuvan tiedon tulkintamallia). Seerumin fosfaatin keskiarvotasot laskivat saman verran molemmissa hoitoryhmissä.

Pitkäaikaiset lisätutkimukset ovat osoittaneet, että fosfaattitason lasku on ollut joillakin potilailla pysyvää vähintään 2 vuotta kestäneen, jatkuvan lantaanikarbonaattihoidon seurauksena.

Hyperkalsemiaa raportoitiin 0,4 %:lla potilaista, jotka saivat Fosrenolia, verrattuna 20,2 %:iin kalsiumpohjaisiin sideaineisiin vertailututkimuksissa. Seerumin PTH-pitoisuudet saattavat vaihdella potilaiden seerumin kalsium-, fosfaatti- ja D-vitamiinitasoista riippuen. Fosrenolin ei ole todettu vaikuttavan suoranaisesti PTH-pitoisuuksiin.

Pitkäaikaisissa luututkimuksissa suuntausta luun lantaanipitoisuuksien lisääntymiseen ajan mittaan tutkittiin verrokkiryhmässä keskiarvona lasketuista luvuista, joissa mediaani oli noussut 53 µg/kg lähtötasosta kolminkertaiseksi 24 kuukauden kuluttua. Lantaanikarbonaattilla hoidetuilla potilailla luun lantaanipitoisuus kasvoi ensimmäisten 12 lantaanikarbonaattihoitokuukauden aikana 1328 µg/kg mediaaniin (vaihteluväli 122–5513 µg/kg). Mediaani- ja vaihteluvälipitoisuudet 18 ja 24 kuukauden kohdalla olivat samat kuin 12 kuukauden kohdalla. Mediaani 54 kuukauden kohdalla oli 4246 µg/kg (vaihteluväli 1673–9792 µg/kg).

Parilliset luubiopsiat (perustasolla ja yhden tai kahden vuoden kohdalla), jotka otettiin potilailta, jotka oli satunnaistettu saamaan joko Fosrenolia tai kalsiumkarbonaattia yhdessä tutkimuksessa tai vaihtoehtoista hoitoa toisessa tutkimuksessa, eivät osoittaneet eroja mineralisaatiovikojen kehittymisessä näiden kahden ryhmän välillä.

#### *Pediatriset potilaat*

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen veloitteelle toimittaa tutkimustulokset Fosrenolin käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hyperfosfatemian hoidossa. Ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa.

## 5.2 Farmakokineetiikka

**Koska lantaanin ja ruokavaliosta saatavan fosforin sitoutuminen tapahtuu mahalaukun sisällä ja ohutsuolen yläosassa, Fosrenolin hoitoteho ei ole riippuvainen lantaanin plasmapitoisuuksista.**

**Lantaania esiintyy ympäristössä. Faasin III tutkimuksissa taustapitoisuuksien mittaus kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joita ei oltu hoidettu lantaanikarbonaattihydraatilla, osoitti <0,05–0,90 ng/ml:n plasmapitoisuuksia ja <0,006–1,0 µg/g pitoisuuksia luubiopsianäytteissä.**

#### *Imeytyminen*

**Lantaanikarbonaattihydraatin vesiliukoisuus on alhainen (<0,01 mg/ml pH:ssa 7,5) ja sen imeytyminen on vähäistä oraalisen annostelun jälkeen. Absoluuttisen oraalisen hyväksikäytettävyyden arvioidaan olevan <0,002 % ihmisillä.**

Terveillä koehenkilöillä plasman AUC ja  $C_{max}$  nousivat annosten funktiona, mutta 250–1000 mg lantaanin oraalisten kerta-annosten jälkeen kuitenkin vähemmän kuin suorassa suhteessa liukenemisen rajoittaman absorptioon mukaisesti. Plasman todellinen eliminaation puoliintumisaika terveillä koehenkilöillä oli 36 tuntia.

**Munuaisdialyysipotilailla, jotka olivat saaneet 1000 mg lantaania kolmesti päivässä 10 päivän ajan, plasman keskimääräinen ( $\pm$ keskihajonta) huippupitoisuus oli 1,06 ( $\pm$  1,04) ng/ml ja keskimääräinen AUC<sub>viiim</sub> oli 31,1 ( $\pm$  40,5) ng.h/ml. Säännöllisessä veriarvojen seurannassa jopa kaksi vuotta lantaanikarbonaattihydraattia saaneella 1707 munuaisdialyysipotilaalla ei kyseisenä aikana todettu plasman lantaanipitoisuuksien kohoamisia.**

#### *Jakautuminen*

Lantaania ei kerry plasmaan potilailla tai eläimillä toistuvan oraalisen lantaanikarbonaattihydraattiannostelun jälkeen. Pieni imeytynyt määrä oraalisesti annostellusta lantaanista sitoutuu suuressa määrin plasmaproteiineihin (>99,7 %), ja eläinkokeissa se jakaantui laajasti systeemiseen kudokseen, pääasiassa luustoon, maksaan ja maha-suolikanavaan mukaan lukien mesenteerinen imusolmuke. Pitkäaikaisissa eläintutkimuksissa lantaanipitoisuudet useissa kudoksissa,

mukaan lukien maha-suolikanava, luusto ja maksa, lisääntyivät ajan myötä moninkertaisesti plasmassa oleviin pitoisuuksiin verrattuna. Selvä vakaa lantaanitaso saavutettiin joissakin kudoksissa, esim. maksassa, kun taas pitoisuudet maha-suolikanavassa lisääntyivät hoidon aikana. Muutokset kudoksen lantaanipitoisuuksissa hoidon keskeydyttyä vaihtelivat eri kudosten välillä. Suhteellisen suuri määrä lantaania jäi näihin kudoksiin yli 6 kuukautta annostelun jälkeen (keskimääräinen % luustossa  $\leq 100$  % (rotta) ja  $\leq 87$  % (koira) ja maksassa  $\leq 6$  % (rotta) ja  $\leq 82$  % (koira)). Kudosten lantaanipitoisuuksiin ei liittynyt haittavaikutuksia pitkäaikaisissa eläinkokeissa suurilla oraalilla lantaanikarbonaattiannoksilla (ks. 5.3).

(Kohdasta 5.1 löytyy tietoja lantaanipitoisuusmuutoksista vuoden ajan lantaania tai kalsiumia sisältäviä fosfaattia sitovia aineita saaneilta munuaisdialyysipotilailta otetuissa luubiopsioissa).

### *Metabolia*

Lantaani ei metaboloitu.

**Tutkimuksia ei ole suoritettu kroonisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Potilailla, joilla faasin III kliinisten tutkimusten alussa oli samanaikaisesti maksan vajaatoiminta, ei todettu lisääntynyttä plasman altistusta lantaanille tai maksan toiminnan heikkenemistä jopa kaksi vuotta kestäneen Fosrenol-hoidon jälkeen.**

### *Eliminaatio*

**Lantaani erittyy terveillä koehenkilöillä pääasiallisesti ulosteisiin ja vain noin 0,000031 % oraalista annoksesta erittyy virtsaan (munuaispuhdistuma noin 1 ml/min, mikä on  $< 2$  % kokonaisplasma puhdistumasta).**

**Eläimillä tehdyn suonensisäisen annostelun jälkeen lantaani erittyy pääasiallisesti ulosteeseen (74 % annoksesta) sekä sapsen että suoraan suolen seinämän läpi. Munuaisten kautta tapahtuva erittyminen on vähäistä.**

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, hedelmällisyyttä tai geenitoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Lantaanikarbonaattihydraatti vähensi vatsahappojen määrää rotilla farmakologista turvallisuutta koskevassa tutkimuksessa.

Rotilla, joille oli annettu suuria annoksia lantaanikarbonaattihydraattia tiineyden kuudennessa päivästä kahdenteen kymmenenteen päivään synnytyksen jälkeen, ei todettu vaikutuksia emoon, mutta poikaspaino oli alhaisempi ja kehitys viivästyi (silmien ja emättimen avautuminen). Suuria päiväannoksia lantaanikarbonaattihydraattia tiineyden aikana saaneilla kaneilla todettiin emotoksisuutta ja emon alhaisempaa ravinnonkulutusta ja painonnousua, pre- ja postimplantaatiokeskenmenojen lisääntymistä ja alhaisempaa poikaspainoa.

**Lantaanikarbonaattihydraatti ei ollut karsinogeeninen hiirillä eikä rotilla. Hiirillä todettiin mahalaukun rauhasadenoomien lisääntymistä korkea-annoksisessa ryhmässä (1500 mg/kg/vrk). Hiiren neoplastisen vasteen katsotaan johtuvan mahalaukussa tapahtuvien spontaanien patologisten muutosten pahenemisesta ja sen katsotaan olevan kliinisesti vähämerkityksinen.**

**Eläinkokeissa on todettu lantaanin kerääntymistä kudoksiin, pääasiassa maha-suolikanavaan, mesenteriseen imusolmukkeeseen, maksaan ja luustoon (ks. kohta 5.2). Elinikäiset**



**eläintutkimukset eivät kuitenkaan viittaa Fosrenolin käytön olevan vaaraksi ihmiselle.  
Erityisiä immunotoksiinitutkimuksia ei ole tehty.**

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Dextraatit (hydratut)  
Vedetön kolloidinen piidioksidi  
Magnesiumstearaatti.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Valkoisia lieriömäisiä HDPE-pulloja, joissa viskoosivyyhde ja lapsiturvallinen polypropyleenikierrekorkki.

#### *Pakkauskoot*

15, 45 tablettia. Monipakkaus, joka sisältää 90 purutablettia (kuusi 15 tabletin pakkausta).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Shire Pharmaceutical Ireland Limited  
Block 2 & 3 Miesian Plaza  
50-58 Baggot Street Lower  
Dublin 2, Irlanti

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

20225

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16. elokuuta 2005

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19. maaliskuuta 2014

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

26.9.2018