

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fosrenol 1000 mg jauhe.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi annospussi sisältää 1000 mg lantaania (lantaanikarbonaattihydraattina).

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Yksi annospussi sisältää myös 855,6 mg dekstraatteja, jotka sisältävät glukoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Jauhe.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Fosrenol on tarkoitettu fosfaattia sitovana aineena hyperfosfatemian hoitoon hemodialyysissä tai jatkuvaa ambulatorista peritoneaaldialyysia (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 suun kautta.

Fosrenol-jauhe on tarkoitettu sekoitettavaksi pieneen määrään pehmeärakenteista ruokaa (esim. omenasoseeseen tai muuhun vastaavaan elintarviketuotteeseen) ja nautittavaksi välittömästi (15 minuutin sisällä). Annospussia ei saa avata ennen kuin sitä ollaan valmiita käyttämään. Kun Fosrenol-jauhe on sekoitettu ruokaan, ei sitä saa säilyttää tulevaa tarvetta varten. Fosrenol-jauhe ei liukene nesteeseen eikä sitä saa liuottaa nesteeseen annostelua varten.

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

Fosrenol tulee ottaa aterian yhteydessä tai välittömästi sen jälkeen, päivittäinen annos jaettuna aterioiden lukumäärällä. Potilaiden tulisi noudattaa suositeltuja ruokavalioita, jotta voitaisiin kontrolloida fosfaatin ja nesteen saantia. Fosrenolia on saatavana jauheena, joka on tarkoitettu sekoitettavaksi pehmeärakenteiseen ruokaan, jolloin vältetään ylimääräisen nesteen nauttimiselta. Seerumin fosfaattitasoja tulee seurata ja Fosrenolin annosta muutetaan 2–3 viikon välein, kunnes päästään hyväksyttävään seerumin fosfaattitasoon, jonka jälkeen arvoja seurataan säännöllisesti. Annoksen titraus voidaan suorittaa purutableteilla, koska niitä on saatavana eri vahvuuksina, jolloin annoksen lisäykset voivat olla pienempiä.

Seerumin fosfaattitasojen on todettu pysyvän kurissa 750 mg:n suuruisista 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 tällä hetkellä rajoitettua. Jopa 6 vuoden mittainen potilaiden hoito Fosrenolilla ei kuitenkaan ole osoittanut mitään muutosta hyöty/riski-profiilissa.

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.

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

Munuaisten vajaatoiminnasta kärsiville potilaille 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 metaboloi lantaania, mutta lantaania erittyy mitä todennäköisimmin sappeen. Sapen virtauksen merkittävään heikkenemiseen johtavaan sairauteen saattaa liittyä lisäksi lantaanin poistumisen asteittainen hidastuminen, mikä saattaa aiheuttaa korkeammat plasmapitoisuudet ja lantaanin kerääntymistä kudoksiin (ks. kohdat 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 tiedetään olevan yhteisvaikutuksia antasidien kanssa, oteta kahteen tuntiin ennen Fosrenolin annostelua eikä kahteen tuntiin sen jälkeen (esim. klorokiini, hydroksiklorokiini ja ketokonatsoli).

Sitraatin samanaikainen annostelu ei terveillä koehenkilöillä vaikuttanut lantaanin imeytymiseen eikä farmakokinetiikkaan.

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

Vapaaehtoisille koehenkilöille suoritetuissa tutkimuksissa Fosrenolin ja digoksiinin, varfariinin tai metoprololin samanaikainen annostelu ei aiheuttanut kliinisesti merkittäviä muutoksia näiden lääkeaineiden farmakokineettiseen profiiliin.

Keinotekoisessa mahanesteessä lantaanikarbonaattihydraatti ei muodostanut liukenemattomia komplekseja varfariinin, digoksiinin, furosemidin, fenytoiinin, metoprololin tai enalapriilin kanssa, mikä viittaa siihen, että sillä on heikko vaikutus 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 Fosrenolin annostelua eikä kahteen tuntiin sen jälkeen.

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 levotyrokseenin imeytymistä. Tästä johtuen ei kilpirauhashormonin korvaushoitoa tule ottaa kahteen tuntiin ennen Fosrenolin annostelua eikä kahteen tuntiin sen jälkeen, ja kilpirauhasta stimuloivan hormonin (TSH) pitoisuuksien seuranta suositellaan molempia lääkevalmisteita saavilla potilailla.

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

4.6 He delmällisyys, 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 lantaanikarbonaateista. Rotille tehdyissä toksikologisissa tutkimuksissa lantaanikarbonaatti ei vaikuttanut haitallisesti hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Fosrenol saattaa aiheuttaa heitehuimausta ja kiertohuimausta, mikä saattaa heikentää ajokykyä ja koneiden käyttökykyä.

4.8 Haittavaikutukset

Lantaanikarbonaatin turvallisuutta potilailla on tarkasteltu useassa kliinisessä tutkimuksessa. Päänsärkyä ja allergisia ihoreaktioita lukuun ottamatta yleisimmin raportoidut haittavaikutukset liittyvät ruoansulatuselimistöön. 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).

Infektiot	
Melko harvinainen	Gastroenteriitti, kurkunpääntulehdus
Veri ja imukudos	
Melko harvinainen	Eosinofilia
Umpieritys	
Melko harvinainen	Hyperparatyreoidismi
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	
Yleinen	Hypokalsemia
Melko harvinainen	Hyperkalsemia, hyperglykemia, hyperfosfatemia, hypofosfatemia, ruokahaluttomuus, lisääntynyt ruokahalu
Hermosto	
Hyvin yleinen	Päänsärky
Melko harvinainen	Heitehuimaus, makuaistin muutokset
Kuulo ja tasapainoelin	
Melko harvinainen	Kiertohuimaus

Ruoansulatuselimistö*	
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, hammassairaus, röyhtäily
Harvinainen	Suolen puhkeama
Iho ja ihonalainen kudος	
Melko harvinainen	Hiustenlähtö, lisääntynyt hikoilu
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Melko harvinainen	Nivelsärky, lihassärky, osteoporoosi
Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat	
Melko harvinainen	Astenia, rintakipu, uupumus, huonovointisuus, ääreisosien turvotus, kivuliaisuus, jano.
Tutkimukset	
Melko harvinainen	Veren kohonnut alumiini, kohonnut gamma-GT, kohonnut maksan transaminaasiarvot, kohonnut alkalinen fosfataasi, painonlasku.

* Terveille koehenkilöille suoritetussa kliinisessä tutkimuksessa oli ruoansulatuselimistöön kohdistuvien haittavaikutusten esiintyvyys suurempi, kun Fosrenolia annosteltiin jauheen muodossa (13 koehenkilöä, 18,3 %) purutabletteihin verrattuna (4 koehenkilöä, 6,6 %).

Myyntiin tulon jälkeinen kokemus

Fosrenolin hyväksynnän jälkeisen käytön aikana on raportoitu allergisia ihoreaktiotapauksia (mm. ihottumia, nokkosihottumaa ja kutinaa), joilla on läheinen ajallinen suhde lantaanikarbonaattihoitoon. Kliinisissä tutkimuksissa allergisten ihoreaktioiden esiintyvyys oli sekä Fosrenol-ryhmässä että lumelääke/aktiivisessa verrokkiryhmässä hyvin yleinen ($\geq 1/10$).

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

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 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 olivat lieviä tai kohtalaisia, ja niitä olivat mm. pahoinvointi ja päänsärky.

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 lantaanionien suuresta affiniteetista ruokavaliosta saatavaan fosfaattiin. Muodostuva liukenematon lantaanifosfaatti heikentää fosfaatin imeytymistä maha-suolikanavasta.

Kun terveille koehenkilöille annettiin Fosrenolia kolmesti päivässä kolmen päivän ajan jauheena tai purutabletteina, havaittiin virtsan fosfaattierityksen perusteella Fosrenol-jauheen vastaavan farmakodynamiikan suhteen Fosrenol-purutabletteja.

Tietoja tutkimuksista, joissa käytettiin purutabletteja

Yhteensä 1130 potilasta, joilla on krooninen munuaisvaurio ja joita hoidettiin hemodialyysillä pitohoidolla 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 verrokkina. Näiden tutkimusten aikana 1016 potilasta sai lantaanikarbonaattia, 267 sai kalsiumkarbonaattia ja 176 sai lumelääkettä.

Kahteen lumelääkekontrolloituun, satunnaistettuun tutkimukseen otettiin dialyysipotilaita, kun aiemmat fosfaatinsitojat olivat poistuneet heidän elimistöstään. Seerumin fosfaattitaso pyrittiin saamaan yhdessä tutkimuksessa tasolle 1,3–1,8 mmol/l (annokset enintään 2250 mg/vrk) tai 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 lantaanikarbonaattihoitoa. Lantaanikarbonaattipotilaista 61 %:lla vaste pysyi samana, kun vastaava määrä lumelääkeryhmässä oli 23 %.

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

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

Vertailututkimuksissa hyperkalsemiaa raportoitiin 0,4 %:lla potilaista, jotka saivat Fosrenolia, verrattuna 20,2 %:iin kalsiumpohjaisia sideaineita saaneista. Seerumin PTH-pitoisuudet saattavat vaihdella potilaan seerumin kalsium-, fosfaatti- ja D-vitamiinitasoista riippuen. Fosrenolin ei ole osoitettu vaikuttavan suoranaisesti seerumin lisäkilpirauhashormonipitoisuuksiin (PTH).

Pitkäaikaisissa luututkimuksissa suuntausta luun lantaanipitoisuuksien kasvuun ajan mittaan tutkittiin verrokkiryhmässä keskiarvoina lasketuista luvuista, joissa mediaani oli noussut lähtötasosta 53 $\mu\text{g}/\text{kg}$ kolminkertaiseksi 24 kuukauden kuluttua. Lantaanikarbonaattilla hoidetuilla potilailla luun lantaanipitoisuus kasvoi ensimmäisten 12 lantaanikarbonaattihoidokuukauden aikana mediaaniin 1328 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (vaihteluväli 122–5513 $\mu\text{g}/\text{kg}$). Mediaani- ja vaihteluvälipitoisuudet 18 ja 24 kuukauden kohdalla olivat samankaltaiset kuin 12 kuukauden kohdalla. Mediaani 54 kuukauden kohdalla oli 4246 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (vaihteluväli 1673–9792 $\mu\text{g}/\text{kg}$).

Eroja mineralisaatiovikojen kehittymisessä eri ryhmien välillä ei havaittu parillisissa luubiopsioissa (perustasolla ja yhden tai kahden vuoden jälkeen), jotka otettiin potilailta, jotka oli satunnaistettu saamaan joko Fosrenolia tai kalsiumkarbonaattia yhdessä tutkimuksessa tai vaihtoehtoista hoitoa toisessa tutkimuksessa.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle 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 osoitti <0,05-0,90 ng/ml:n plasmapitoisuuksia ja <0,006–1,0 µg/g:n pitoisuuksia luubiopsianäytteissä kroonista munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, joita ei oltu hoidettu lantaanikarbonaattihydraatilla.

Imeytyminen

Systeeminen altistus lantaanille terveillä koehenkilöillä, joille annettiin Fosrenolia kolmesti päivässä kolmen päivän ajan jauheena tai purutabletteina, (AUC_{0-48} - ja C_{max} -arvoihin perustuen) oli noin 30 % suurempi ja vaihtelevampi annettaessa Fosrenolia jauheena kuin Fosrenol-purutabletteina. Verrattaessa jauheen tietoja purutabletin tietoihin (ks. alla) on jauheen aiheuttama systeeminen altistus edelleenkin absoluuttisen hyötyosuuden <0,002 % mukainen.

Tietoja tutkimuksista, joissa käytettiin purutabletteja

Lantaanikarbonaattihydraatin vesiliukoisuus on alhainen (<0,01 mg/ml pH-arvolla 7,5) ja sen imeytyminen on vähäistä oraalisen annostelun jälkeen. Absoluuttisen oraalisen hyötyosuuden 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 näennäinen 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_{0-48} 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 plasman proteiineihin (>99,7 %), ja eläinkokeissa se jakaantui laajasti systeemiseen kudokseen, lähinnä luustoon, maksaan ja maha-suolikanavaan, mukaan lukien suoliliuoksen imusolmukkeisiin. 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) sekä maksassa \leq 6 % (rotta) ja \leq 82 % (koira)). Kudosten lantaanipitoisuuksiin ei liittynyt haittavaikutuksia pitkäaikaisissa eläinkokeissa suurilla oraalilla lantaanikarbonaattiannoksilla (ks. kohta 5.3). (Ks. kohta 5.1, jossa on tietoja

lantaanipitoisuusmuutoksista vuoden ajan lantaania tai kalsiumia sisältäviä fosfaattia sitovia aineita saaneilta munuaisdialyysipotilailta otetuissa luubiopsioissa.)

Biotransformaatio

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 toimintahäiriö, ei todettu lisääntyneitä plasman altistusta lantaanille tai maksan toiminnan heikkenemistä korkeintaan kaksi vuotta kestäneen Fosrenol-hoidon jälkeen.

Eliminaatio

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

Eläimillä tehdyn suonensisäisen annostelun jälkeen lantaani erittyy pääasiallisesti ulosteeseen (74 % annoksesta) sekä sapen kautta 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 mahahappojen happamuutta rotilla farmakologista turvallisuutta koskevassa tutkimuksessa.

Rotilla, joille oli annettu suuria annoksia lantaanikarbonaattihydraattia tiineyden kuudennessa päivästä kahdenteenkymmenenteen päivään synnytyksen jälkeen, ei todettu vaikutuksia emoon, mutta poikasten paino oli pienempi ja kehitys viivästy (silmien ja emättimen avautuminen). Suuria päiväannoksia lantaanikarbonaattihydraattia tiineyden aikana saaneilla kaneilla todettiin emotoksisuutta ja emon alhaisempaa ravinnonkulutusta ja painonnousua, pre- ja postimplantaatiokeskenmenojen lisääntymistä sekä pienempää poikasten painoa.

Lantaanikarbonaattihydraatti ei ollut karsinogeeninen hiirillä eikä rotilla. Hiirillä todettiin mahalaukun rauhasadenoomien lisääntymistä suurilla annoksilla saaneessa ryhmässä (1500 mg/kg/vrk). Hiiren neoplastisen vasteen katsotaan johtuvan mahalaukussa tapahtuvien spontaanien patologisten muutosten pahenemisesta, ja sillä katsotaan olevan kliinisesti vähäinen merkitys.

Eläinkokeissa on todettu lantaanin kerääntymistä kudoksiin, lähinnä maha-suolikanavaan, suoliliepeen imusolmukkeisiin, maksaan ja luustoon (ks. kohta 5.2). Elinikäiset eläintutkimukset eivät kuitenkaan viittaa Fosrenolin käytön olevan vaaraksi ihmiselle. Erityisiä immunotoksisuustutkimuksia ei ole tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dekstraatit (vesipitoiset)
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Magnesiumstearaatti.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

2,8 g:n jauhe annospussissa, joka on valmistettu polyetylenitereftalaatti/alumiini/polyetyleenilaminaatista.

Pakkauskoko: 90 annospussia (ulompi kotelo sisältää 9 koteloa, joissa on 10 annospussia).

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)

29669

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17. syyskuuta 2012
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19. maaliskuuta 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

26.9.2018