

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fosrenol 1 000 mg jauhe.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi annospussi sisältää 1 000 mg lantaania (lantaanikarbonaattihydraattina).

Apuaine, jonka 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 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 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 pitää ottaa 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 jauheena, joka on tarkoitettu sekoitettavaksi pehmeärakenteiseen ruokaan, jolloin vältytään 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 3 750 mg. Lantaanihoitoon reagoivat potilaat pääsevät yleensä hyväksyttäviin seerumin fosfaattitasoihin annostasolla 1 500–3 000 mg lantaania vuorokaudessa.

Pediatriset potilaat

Fosrenolin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Saatavissa olevan tiedon perusteella, joka on kuvattu kohdissa 5.1 ja 5.2, ei voida antaa suosituksia annostuksesta.

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. kohta 5.1). Lantaanin kertymistä mahalaukun ja suoliston limakalvoon on raportoitu, pääasiassa pitkäaikaisen käytön jälkeen. Mahalaukun ja pohjukaissuolen limakalvoille kertyneet lantaanijäämät ilmenevät tähyystyksessä vaaleina, eri kokoisina ja eri muotoisina leesionina. Mahalaukun ja pohjukaissuolen limakalvoilla havaittiin lantaanijäämien yhteydessä myös erilaisia patologisia piirteitä, kuten krooninen tai aktiivinen tulehdus, rauhasatrofia, regeneratiiviset muutokset, foveolaarinen hyperplasia, suolimetaplasia ja neoplasia.

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).

Lantaanihoitoa tulee käyttää vain huolellisen harkinnan jälkeen 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) ja henkilöillä, jotka käyttävät sellaisia lääkkeitä, joiden tiedetään voimistavan näitä vaikutuksia.

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

Lantaanikarbonaattihoidon keskeyttämistä suositellaan, jos potilaalle kehittyy vaikea ummetus tai muita vaikeita maha-suolikanavaan liittyviä merkkejä ja oireita, riippumatta altistavista tekijöistä.

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 metaboloivat 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.

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 levotyroksiinin 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 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, erittykö 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 lantaanikarbonaattihoito ei vaikuttanut haitallisesti hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Fosrenol saattaa aiheuttaa heitehuimausta ja kiertohuimausta, mikä saattaa heikentää ajokykyä ja koneidenkäyttökykyä.

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 Fosrenol-valmistetta 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, kurkunkäntulehdus
Veri ja imukudos	
Melko harvinainen	Eosinofilia
Umpieritys	
Melko harvinainen	Hyperparatyroidismi
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
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 kudos	
Melko harvinainen	Hiustenlähtö, lisääntynyt hikoilu
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Melko harvinainen	Nivelsärky, lihassärky, osteoporoosi
Yleisoireet 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
Tuntematon	Valmistejäämiä esiintyy ¹

¹ Katso varoitus, joka koskee lantaanin kertymistä maha-suolikanavaan, kohdasta 4.4

* 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 %).

Markkinoille tulon jälkeinen kokemus

Fosrenolin hyväksynnän jälkeisen käytön aikana on raportoitu allergisia ihoreaktiotapauksia (mukaan lukien 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 haittatahtumiin.

Pediatriset potilaat

Lapsilla esiintyvien haittavaikutusten esiintymistiheyttä, tyyppiä ja vakavuutta ei ole täysin varmistettu. Lasten hoidon yhteydessä esiintyy epävarmuutta erityisesti luuhun kertymisestä ja kasvun hidastumisesta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen 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 4 718 mg, joka annosteltiin kolmen päivän ajan. Todetut haittataipantumukset 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 1 130 potilasta, joilla on krooninen munuaisvaurio ja joita hoidettiin hemodialyysillä pitohoidolla tai CAPD-hoidolla, tutkittiin kahdessa faasi II- ja kahdessa faasi III -tutkimuksessa. Kolme tutkimuksesta oli lumelääkekontrolloitua (1 kiinteä annos ja 2 titrattua annosta) ja yhdessä oli kalsiumkarbonaattia aktiivisena verrokkina. Näiden tutkimusten aikana 1 016 potilasta sai lantaanikarbonaattia, 267 sai kalsiumkarbonaattia ja 176 sai lumelääkettä.

Kahteen lumelääkekontrolloituun, satunnaistettuun tutkimukseen otettiin dialyysipotilaita, kun aiemmat fosfaattinsitojat olivat poistuneet heidän elimistöstään. Seerumin fosfaattitaso pyrittiin saamaan yhdessä tutkimuksessa tasolle 1,3–1,8 mmol/l (annokset enintään 2 250 mg/vrk) tai toisessa tutkimuksessa \leq 1,8 mmol/l (annokset enintään 3 000 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 %.

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. 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 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 suoraan seerumin lisäkilpirauhashormonipitoisuuksiin (PTH).

Pitkäaikaisissa luututkimuksissa suuntausta luun lantaanipitoisuuksien kasvuun ajan mittaan tutkittiin verrokkiryhmässä keskiarvoina lasketuista luvuista, joissa mediaani oli noussut lähtötasosta 53 μ g/kg

kolminkertaiseksi 24 kuukauden kuluttua. Lantaanikarbonaattilla hoidetuilla potilailla luun lantaanipitoisuus kasvoi ensimmäisten 12 lantaanikarbonaattihoitokuukauden aikana mediaaniin 1 328 µg/kg (vaihteluväli 122–5 513 µg/kg). Mediaani- ja vaihteluvälipitoisuudet 18 ja 24 kuukauden kohdalla olivat samankaltaiset kuin 12 kuukauden kohdalla. Mediaani 54 kuukauden kohdalla oli 4 246 µg/kg (vaihteluväli 1 673–9 792 µg/kg).

Eroja mineralisaatiovikojen kehittymisessä eri ryhmien välillä ei havaittu parillisissa luubiopsioissa (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.

Pediatriset potilaat

Avoimen tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää Fosrenolin tehokkuus ja turvallisuus dialyysihoitoa saavilla hyperfosfateemisilla lapsipotilailla, joilla on krooninen munuaissairaus. Tässä tutkimuksessa ei saavutettu alun perin suunniteltua otoskokoa, joka vaadittiin tilastollisen vertailukelpoisuuden selvittämiseksi suhteessa kalsiumkarbonaattiin, joten lopullisille tuloksille suoritettiin vain kuvaileva analyysi. Niistä 52 potilaasta koko analyysijoukon populaatiossa (FAS), jotka altistettiin lantaanikarbonaattille vaiheissa 2b ja 3 yhdistettiin. 51 potilasta osallistui ja 10 keskeytti vaiheessa 2b; 42 potilasta osallistui ja 7 keskeytti vaiheessa 3; kokonaisaltistus 26,4 potilasvuotta ja seuranta-aika 36,8 potilasvuotta.

Kahdeksan viikon Fosrenol-hoidon jälkeen 35 % ensisijaiseen analyysijoukkoon kuuluneista potilaista saavutti KDOQI-tulosten (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) mukaisen seerumin fosforipitoisuuden tavoitetason (ts. < 1,94 mmol/l < 12-vuotiailla; < 1,78 mmol/l 12–18-vuotiailla).

Tässä tutkimuksessa lantaanikarbonaattilla ei havaittu uusia, merkittäviä turvallisuusongelmia dialyysihoidossa olevilla lapsipotilailla, joilla oli krooninen munuaissairaus ja jotka saivat vuorokausiannoksena keskimäärin 1 705 mg (mediaani 1 500 mg).

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 mittausta 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 ollut hoidettu lantaanikarbonaattihydraatilla.

Imeytyminen

Systeeminen altistus lantaanille terveillä koehenkilöillä, joille annettiin Fosrenolia kolmesti päivässä kolmen päivän ajan jauheena tai purutabletteina, (AUC₀₋₄₈ - 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.

Dialyysihoitoa saavilla hyperfosfateemisilla lapsilla ja nuorilla, joilla on krooninen munuaissairaus ja jotka saivat jauhetta suun kautta ennen aamupalaa, lantaani imeytyi hitaasti siten, että t_{max} ilmeni yleensä 3–8 tunnin kuluttua valmistuksen antamisesta, tai vasta 12–24 tunnin kuluttua yksittäisestä annoksesta. Lantaanin farmakokineettinen profiili pediatriisilla potilailla vaihteli suuresti lantaanin variaatiokertoimella C_{max} ja AUC:n ollessa yli 100 %. Lantaanin t_{1/2}-arvoa ei voitu arvioida kaikilta potilailta, mutta keskimääräinen t_{1/2} oli noin 19 tuntia (vaihteluväli 5–35 tuntia).

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 250–1 000 mg lantaanin oraalisten kerta-annosten jälkeen kuitenkin vähemmän kuin suorassa suhteessa liukenemisen rajoittaman absorptio mukaisesti. Plasman näennäinen eliminaation puolintumisaika terveillä koehenkilöillä oli 36 tuntia.

Munuaisdialyysipotilailla, jotka olivat saaneet 1 000 mg lantaania kolmesti päivässä 10 päivän ajan, plasman keskimääräinen (\pm keskihajonta) huippupitoisuus oli 1,06 (\pm 1,04) ng/ml ja keskimääräinen AUC_{last} oli 31,1 (\pm 40,5) ng·h/ml. Säännöllisessä veriarvojen seurannassa jopa kaksi vuotta lantaanikarbonaattihydraattia saaneella 1 707 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 suoliliepeen 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) (kohdasta 5.1 löytyy tietoja lantaanipitoisuusmuutoksista vuoden ajan lantaania tai kalsiumia sisältäviä fosfaattia sitovia aineita saaneilta munuaisdialyysipotilailta otetuissa luubiopsioissa).

Lantaanin keskimääräinen C_{max} ja AUC_{last} lapsilla (< 12 vuotta), jotka saivat yhden 500 mg:n annoksen lantaanikarbonaattia, olivat noin kolmasosa vastaavista keskiarvoista nuorilla (\geq 12 vuotta), jotka saivat 1 000 mg lantaanikarbonaattia (keskimääräinen C_{max} 0,214 ng/ml vs. 0,646 ng/ml ja keskimääräinen AUC_{last} 2,57 ng·h/ml vs. 8,31 ng·h/ml).

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 noin 1 ml/min, mikä on < 2 % kokonaisplasmapuhdistumasta).

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 genotoksisuutta 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 kuudennesta päivästä kahdenteenkymmenenteen päivään synnytyksen jälkeen, ei todettu vaikutuksia emoon, mutta poikasten paino oli pienempi 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 sekä pienempää poikasten painoa.

Lantaanikarbonaattihydraatti ei ollut karsinogeeninen hiirillä eikä rotilla. Hiirillä todettiin mahalaukun rauhasadenomien lisääntymistä suurilla annoksilla saaneessa ryhmässä (1 500 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 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

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

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

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

29669

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17 syyskuu 2012
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19 maaliskuu 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.10.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fosrenol 1 000 mg oralt pulver

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En dospåse innehåller 1 000 mg (som lantankarbonathydrat).

Hjälpämne med känd effekt

En dospåse innehåller även 855,6 mg dextrater, som innehåller glukos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Oralt pulver

Vitt till benvitt pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Fosrenol är avsett som fosfatbindare för kontroll av hyperfosfatemi hos vuxna patienter med kronisk njursvikt i hemodialys eller kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialys (CAPD). Fosrenol är också indicerat för vuxna patienter med kronisk njursvikt, vilka inte står på dialys, med serumfosfatnivåer $\geq 1,78$ mmol/l, hos vilka enbart en kost med lågt fosfat innehåll inte är tillräcklig för att kontrollera fosfatnivåerna i serum.

4.2 Dosering och administreringsätt

Fosrenol är avsett för oral administrering.

Fosrenol oralt pulver är avsett att blandas med en liten mängd mjuk mat (t.ex. äppelmos eller annat liknande livsmedel) och omedelbart förtäras (inom 15 minuter). Dospåsen får inte öppnas förrän den ska användas. När Fosrenol oralt pulver har blandats med mat får det inte sparas för senare användning. Fosrenol oralt pulver är olösligt och får inte lösas i vätska för administrering.

Vuxna, inklusive äldre patienter (> 65 år)

Fosrenol ska tas i samband med eller omedelbart efter måltid. Dagsdosen ska fördelas på måltiderna. Patienter bör följa rekommenderade kostföreskrifter för att kontrollera intaget av fosfat och vätska. Fosrenol tillhandahålls som ett oralt pulver avsett att blandas med mjuk mat för att undvika behov av att inta ytterligare vätska. Serumfosfatnivån ska följas upp och Fosrenoldosen anpassas varannan till var tredje vecka tills en acceptabel serumfosfatnivå uppnåtts. Därefter ska regelbundna kontroller av serumfosfatnivån utföras. Dostitrering kan ske med tugtabletter, eftersom dessa finns i ett antal styrkor som möjliggör mindre dosökningar.

Kontroll av serumfosfatnivån har visats med doser från 750 mg per dag. Den högsta dosen som undersökts i kliniska prövningar, hos ett begränsat antal patienter, är 3 750 mg. Patienter som svarar på lantanbehandling erhåller vanligtvis acceptabla serumfosfatnivåer vid doser på 1 500–3 000 mg lantan per dag.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Fosrenol för barn och ungdomar under 18 års ålder har inte fastställts (se avsnitt 4.8 och 5.1). Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 och 5.2, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Nedsatt leverfunktion

Effekten av nedsatt leverfunktion på Fosrenols farmakokinetik har inte utvärderats. På grund av dess verkningsmekanism och bristande levermetabolism, bör doseringen inte modifieras vid nedsatt leverfunktion, men patienterna bör följas noggrant (se avsnitt 4.4 och 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Hypofosfatemi.

4.4 Varningar och försiktighet

Deponering av lantan i vävnad har påvisats för Fosrenol i djurstudier. I 105 benbiopsier från patienter som behandlats med Fosrenol, vissa i upp till 4,5 år, noterades stigande nivåer av lantan över tid (se avsnitt 5.1). Fall med deponering av lantan i magtarmslemhinnan, huvudsakligen efter användning under längre tid, har rapporterats. Deponering av lantan i gastroduodenala slemhinnor syns endoskopiskt som vitaktiga skador av olika storlek och form. Dessutom identifierades patologiska förändringar i gastroduodenala slemhinnor med deponering av lantan, t.ex. kronisk eller aktiv inflammation, glandulär atrofi, regenerativa förändringar, foveolär hyperplasi, intestinal metaplasi och neoplasi.

Användning av Fosrenol i kliniska studier längre än 2 år är för närvarande begränsad. Behandling av patienter med Fosrenol i upp till 6 år har dock inte visat någon förändring av nytta/risk-profilen.

Fall av gastrointestinal obstruktion, ileus, subileus och gastrointestinal perforation har rapporterats i samband med behandling med lantan, varav vissa har krävt operation eller sjukhusinläggning (se avsnitt 4.8).

Lantanbehandling bör endast ges efter noggrant övervägande, till patienter som är predisponerade för gastrointestinal obstruktion, ileus, subileus och perforation, till exempel de med förändrad gastrointestinal anatomi (t.ex. divertikelsjukdom, peritonit, tidigare gastrointestinal kirurgi, gastrointestinal cancer och gastrointestinal ulceration), hypomotilitetsstörningar (t.ex. förstoppning och diabetesrelaterad gastropares) samt till personer med läkemedel som är kända för att förstärka dessa biverkningar.

I samtliga fall ska läkare och patienter vara uppmärksamma på tecken och symtom på sjukdomar i magtarmkanalen under behandling med lantankarbonat. I synnerhet förstoppning och buksmärta/upsvälld buk ska uppmärksammas, då dessa symtom kan tyda på obstruktion, ileus eller subileus.

Utsättning av lantankarbonat rekommenderas för patienter som utvecklar svår förstoppning eller andra allvarliga gastrointestinala tecken och symtom, oavsett predisponering.

Patienter med akut peptiskt sår, ulcerös kolit, Crohns sjukdom eller tarmobstruktion inkluderades inte i kliniska studier med Fosrenol.

Patienter med njurinsufficiens kan utveckla hypokalcemi. Fosrenol innehåller inte kalcium. Kalciumnivåerna i serum ska därför följas upp med regelbundna intervall hos denna patientkategori och erforderliga supplement ges.

Lantan metaboliseras inte av leverenzymerna utan utsöndras troligtvis i galla. Tillstånd som leder till en markant minskning i gallflödet kan vara kopplat till en stegvis sjunkande eliminering av lantan, vilket kan leda till högre plasmanivåer och ökad deponering av lantan i vävnad (se avsnitt 5.2 och 5.3). Eftersom levern är det huvudsakliga organet för eliminering av absorberat lantan, rekommenderas monitorering via leverfunktionstester.

Behandling med Fosrenol ska avbrytas om hypofosfatemi utvecklas.

Hos patienter som tar lantankarbonat kan bukröntgen ge en röntgenabsorberande bild, liknande ett kontrastmedel.

Patienter med följande sällsynta tillstånd bör inte ta detta läkemedel: glukos-galaktosmalabsorption.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Lantankarbonathydrat kan öka det gastriska pH-värdet. Substanser som är kända för att interagera med antacida, bör inte tas inom 2 timmar före eller efter dosering av Fosrenol (t.ex. klorokin, hydroxiklorokin och ketokonazol).

Hos friska personer påverkades inte absorptionen och farmakokinetiken för lantan av samtidig administrering med citrat.

Serumnivåerna av de fettlösliga vitaminerna A, D, E och K påverkades inte av administreringen av Fosrenol i kliniska studier.

Studier på frivilliga försökspersoner har visat att samtidig administrering av Fosrenol med digoxin, warfarin eller metoprolol inte ger några kliniskt relevanta förändringar av farmakokinetiken för dessa läkemedel.

I simulerad magsaft bildade lantankarbonathydrat inte några olösliga komplex med warfarin, digoxin, furosemid, fenytoin, metoprolol eller enalapril, vilket tyder på en låg potential för påverkan på absorptionen av dessa läkemedel.

Interaktioner med läkemedel som t.ex. tetracyclin och doxycyclin är emellertid teoretiskt möjliga, och om dessa medel ska administreras samtidigt rekommenderas att de inte tas inom 2 timmar före eller efter dosering av Fosrenol.

Biotillgängligheten för oralt ciprofloxacin minskade med ungefär 50 % när det togs tillsammans med Fosrenol i en engångsdosstudie på friska frivilliga försökspersoner. Det rekommenderas att orala floxacinformuleringar tas minst 2 timmar före eller 4 timmar efter Fosrenol.

Fosfatbindare (däribland Fosrenol) har visat sig minska absorptionen av levotyroxin. Därför ska substitutionsterapi med sköldkörtelhormon inte tas inom 2 timmar före eller efter behandling med Fosrenol och noggrannare kontroll av TSH-nivåer (tyreoideastimulerande hormon) rekommenderas hos patienter som får båda läkemedlen.

Lantankarbonathydrat är inte ett substrat för cytokrom P450 och har inte någon signifikant hämmande effekt *in vitro* på aktiviteten av de viktigaste humana cytokrom P450-isoenzymerna CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9 och CYP2C19.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga adekvata data från användningen av Fosrenol hos gravida kvinnor.

En studie på råttor visade på reproduktiv fostertoxicitet (fördröjd ögonöppning och sexuell mognad) och minskad födelsevikt vid höga doser (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd. Fosrenol rekommenderas inte under graviditet.

Amning

Det är okänt om lantan utsöndras i bröstmjolk. Utsöndring av lantan i modersmjolk har inte studerats i djurförsök. Beslut om huruvida man ska fortsätta/avbryta amning eller fortsätta/avbryta behandling med Fosrenol ska fattas efter noggrant övervägande. Den potentiella nyttan med amning för barnet och den potentiella nyttan av Fosrenol-behandling för modern ska beaktas.

Fertilitet

Det finns inga fertilitetsdata tillgängliga avseende lantankarbonat hos människa. I toxikologiska studier på råttor hade behandling med lantankarbonat inga negativa effekter på fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Fosrenol kan framkalla yrsel och svindel (vertigo), vilket kan försämra förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Lantankarbonats säkerhet vid användning hos patienter har undersökts i ett antal kliniska studier. De vanligaste rapporterade biverkningarna, med undantag för huvudvärk och allergiska hudreaktioner, är av gastrointestinal karaktär. Dessa biverkningar kan minimeras genom att Fosrenol intas i samband med måltid, och de avtar i allmänhet med tiden vid fortsatt dosering (se avsnitt 4.2).

Följande konvention användes för frekvensen av läkemedelsbiverkningar: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Infektioner och infestationer	
Mindre vanliga	Gastroenterit, laryngit
Blodet och lymfsystemet	
Mindre vanliga	Eosinofili
Endokrina systemet	
Mindre vanliga	Hyperparatyreoidism
Metabolism och nutrition	
Vanliga	Hypokalcemi
Mindre vanliga	Hyperkalcemi, hyperglykemi, hyperfosfatemi, hypofosfatemi, aptitlöshet, aptitökning
Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	Huvudvärk
Mindre vanliga	Yrsel, smakförändringar
Öron och balansorgan	
Mindre vanliga	Svindel
Magtarmkanalen*	
Mycket vanliga	Buksmärta, diarré, illamående, kräkningar
Vanliga	Förstoppning, dyspepsi, flatulens
Mindre vanliga	Ileus, subileus, intestinal obstruktion, kolon irriterbart, esofagit, stomatit, lös avföring, matsmältningsbesvär, gastrointestinala störningar (utan närmare specifikation), muntorrhet, tandbesvär, rapningar
Sällsynta	Intestinal perforation
Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanliga	Alopeci, ökad svettning

Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mindre vanliga	Artralgi, myalgi, osteoporos
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mindre vanliga	Asteni, bröstsmärtor, trötthet, sjukdomskänsla, perifert ödem, smärtor, törst
Undersökningar	
Mindre vanliga	Förhöjda nivåer av aluminium i blodet, förhöjd GGT-nivå, förhöjda levertransaminaser, förhöjt alkaliskt fosfatas, viktninskning
Ingen känd frekvens	Förekomst av läkemedelsrester ¹

¹ Se varning om deponering av lantan i magtarmslemhinnan i avsnitt 4.4

*I en klinisk prövning på friska försökspersoner var förekomsten av gastrointestinala biverkningar högre efter administrering av Fosrenol oralt pulver (13 försökspersoner, 18,3 %) än efter administrering av Fosrenol tuggtablett (4 försökspersoner, 6,6 %).

Erfarenhet efter marknadsintroduktion

Vid användning av Fosrenol efter godkännandet har fall av allergiska hudreaktioner (inklusive hudutslag, urtikaria och klåda) rapporterats, vilka visat ett nära tidssamband med behandling med lantankarbonat. I kliniska prövningar observerades allergiska hudreaktioner både i grupper som fick Fosrenol och placebo eller aktiv komparator med frekvensen mycket vanliga ($\geq 1/10$).

Ett antal ytterligare isolerade reaktioner har rapporterats, men inga av dessa reaktioner kan anses vara oförväntade för patientgruppen ifråga.

Övergående förändringar i QT-intervall har iakttagits. Dessa var emellertid inte förknippade med en ökning av hjärtrelaterade biverkningar.

Pediatrik population

Frekvens, typ och svårighetsgrad av biverkningar hos barn har inte fastställts fullt ut. I synnerhet finns en osäkerhet avseende ackumulering i ben och risk för tillväxtstörning vid behandling av barn.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

Webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats. Den högsta dagliga dosen av lantan som administrerats till friska frivilliga under fas I-studier var 4 718 mg i 3 dagar. Biverkningarna var lindriga till måttliga och ineffektiva illamående och huvudvärk.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: medel för behandling av hyperkalemi och hyperfosfatemi.

ATC-kod: V03AE03.

Fosrenol innehåller lantankarbonathydrat. Effekten hos lantankarbonat som fosfatbindare är beroende av den sura miljön i magsäcken, vilken får lantanjonerna, som har en stor affinitet till fosfat i födan, att frigöras från karbonatsaltet. Det olösliga lantanfosfat som bildas försämrar upptaget av fosfat ut magtarmkanalen.

Då friska försökspersoner administrerades Fosrenol 3 gånger dagligen i 3 dagar som oralt pulver eller tuggtablett visade sig Fosrenol oralt pulver vara farmakodynamiskt ekvivalent med Fosrenol tuggtablett, baserat på fosfatutsöndringen i urin.

Information från studier med tuggtablett

Totalt 1 130 patienter med kronisk njurskada och som behandlades med underhållshemodialys eller CAPD studerades i två fas II- och två fas III-studier. Tre av studierna var placebokontrollerade (1 med fast dos och 2 med titrerade doser) och en innefattade kalciumkarbonat som aktivt jämförelsepreparat. Under dessa studier fick 1 016 patienter lantankarbonat, 267 kalciumkarbonat och 176 placebo.

Två placebokontrollerade, randomiserade studier inkluderade dialyspatienter efter utsköljning av tidigare fosfatbindare. Efter titrering av lantankarbonat för att uppnå serumfosfatnivåer mellan 1,3 och 1,8 mmol/l i en studie (doser upp till 2 250 mg/dag), eller $\leq 1,8$ mmol/l i en andra studie (doser upp till 3 000 mg/dag), randomiserades patienterna till lantankarbonat eller placebo som underhållsbehandling. Efter den 4-veckors randomiserade placebokontrollerade fasen steg serumkoncentrationerna av fosfat i placebogrupporna i bägge studierna med mellan 0,5 och 0,6 mmol/l jämfört med de patienter som förblev på lantankarbonatbehandling. 61 % av de patienter som fick lantankarbonat upprätthöll sin respons, jämfört med 23 % av de som fick placebo.

Studien med aktivt jämförelsepreparat visade att serumfosfatnivåerna i slutet av den 5 veckor långa titreringsperioden hade sänkts till målnivån 1,8 mmol/l hos 51 % av deltagarna i lantangruppen jämfört med 57 % av deltagarna i den grupp som fick kalciumkarbonat. Vid vecka 25 var andelen randomiserade patienter som visade kontrollerade serumfosfatnivåer liknande för de två behandlingsgrupperna, 29 % av dem som fick lantan och 30 % av dem som fick kalciumkarbonat (tillämpades en princip där avsaknad av information = misslyckande). De genomsnittliga fosfatnivåerna sjönk i liknande grad i bägge behandlingsgrupperna.

Ytterligare förlängningsstudier har demonstrerat underhåll av fosfatreduktion hos vissa patienter då administrering av lantankarbonat fortsatt i minst 2 år.

Hyperkalcemi rapporterades hos 0,4 % av de patienter som fick Fosrenol jämfört med 20,2 % hos de patienter som fick kalciumbaserade bindare i jämförande studier. Koncentrationerna av serum-PTH kan fluktuera beroende på den enskilda patientens serumkalcium-, serumfosfat- och vitamin D-status. Fosrenol har inte visat sig ha någon direkt inverkan på koncentrationerna av bisköldkörtelhormon i serum (PTH).

Genomsnittliga värden från långtidsstudier av benvävnad visade hos kontrollpopulationen på en tendens till stigande lantankoncentration i ben över tid. Vid 24 månader hade medianvärdet stigit 3-faldigt från en baslinje på 53 $\mu\text{g}/\text{kg}$. Hos patienter som behandlats med lantankarbonat ökade lantankoncentrationen i ben under de första 12 månadernas lantankarbonatbehandling upp till ett medianvärde på 1 328 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (intervall 122 till 5 513 $\mu\text{g}/\text{kg}$). Median- och intervallkoncentrationer vid 18 och 24 månader var likvärdiga de vid 12 månader. Medianvärdet vid 54 månader var 4 246 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (intervall 1 673 till 9 792 $\mu\text{g}/\text{kg}$).

Parade benbiopsier (vid baseline och efter ett eller två år) på patienter som randomiserats till antingen Fosrenol eller kalciumkarbonat i en studie och på patienter som randomiserats till antingen Fosrenol eller alternativ behandling i en andra studie visade inga skillnader i utvecklingen av mineraliseringsdefekter mellan dessa två grupper.

Pediatrisk population

En öppen studie genomfördes för att undersöka effekten och säkerheten för Fosrenol hos barn med hyperfosfatemi och kronisk njursjukdom, vilka stod på dialys. Studien nådde inte den ursprungligt

planerade urvalsstorleken som krävs för statistisk ”non-inferiority” jämfört med kalciumkarbonat varför endast en beskrivande analys av finala data genomfördes. Sammanlagt 52 patienter i FAS-populationen exponerades för lantankarbonat i delstudie 2b och 3, varav 51 patienter ingick i delstudie 2b och 10 patienter avbröt medan 42 patienter ingick i delstudie 3 och 7 patienter avbröt. Total exponering var 26,4 patientår och observationstiden var 36,8 patientår.

Efter 8 veckors behandling med Fosrenol uppnådde 35 % av försökspersonerna som ingick i den primära analyspopulationen målnivåerna för fosfor i serum enligt KDOQI (Kidney Disease Outcome Quality Initiative) (dvs. < 1,94 mmol/l för patienter < 12 år; < 1,78 mmol/l patienter mellan 12 och 18 år).

Inga nya betydande säkerhetsproblem identifierades för lantankarbonat i studien på pediatrika försökspersoner med kronisk njursjukdom, vilka stod på dialys, med en genomsnittlig daglig dos på 1 705 mg (median 1 500 mg).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Eftersom bindning mellan lantan och fosfor i födan sker i maglumen och övre tunntarmen är Fosrenols terapeutiska effekt oberoende av lantannivåerna i plasma.

Lantan finns i miljön. Mätningar av bakgrunds nivåer hos patienter med kronisk njursvikt, vilka inte behandlats med lantankarbonathydrat under kliniska fas III-studier, visade koncentrationer på < 0,05 till 0,90 ng/ml i plasma och < 0,006 till 1,0 µg/g i biopsiprover från benvävnad.

Absorption

Hos friska försökspersoner som fick Fosrenol 3 gånger dagligen i 3 dagar som oralt pulver eller tuggtablett var den systemiska exponeringen för lantan (baserat på AUC_{0-48} och C_{max}) ungefär 30 % högre och varierade mer efter administrering av Fosrenol oralt pulver än efter Fosrenol tuggtablett. Jämfört med data för tuggtablett (se nedan) överensstämmer den systemiska exponeringen efter oralt pulver fortfarande med en absolut biotillgänglighet på < 0,002 %.

Lantan absorberades långsamt hos barn och ungdomar med hyperfosfatemi och kronisk njursjukdom, vilka stod på dialys och fick oralt pulver på morgonen efter frukost. T_{max} inträffade vanligen inom 3 till 8 timmar efter administrering, men så sent som 12 till 24 timmar efter en engångsdos. Den farmakokinetiska profilen för lantan hos pediatrika patienter uppvisade en hög grad av variabilitet med en variationskoefficient (CV) för C_{max} och AUC för lantan som var större än 100 %. Värdet för $t_{1/2}$ för lantan kunde inte beräknas för alla försökspersoner, men medelvärdet för $t_{1/2}$ var cirka 19 timmar (intervall 5 till 35 timmar).

Information från studier med tuggtablett

Lantankarbonathydrat har låg vattenlöslighet (< 0,01 mg/ml vid pH 7,5) och absorberas minimalt efter oral administrering. Absolut oral biotillgänglighet hos människa uppskattas till < 0,002 %.

Hos friska försökspersoner ökade AUC och C_{max} i plasma som en funktion av dosen efter enstaka orala doser på 250 till 1 000 mg lantan. Ökningen var dock mindre än proportionell, p.g.a. att lösligheten är en begränsande faktor för absorption. Eliminationsfasens skenbara halveringstid i plasma hos friska försökspersoner var 36 timmar.

Medelvärdet (\pm standardavvikelse) för maxkoncentrationen i plasma hos dialyspatienter som doserats i 10 dagar med 1 000 mg lantan 3 gånger per dag var 1,06 (\pm 1,04) ng/ml och medelvärdet för AUC_{last} var 31,1 (\pm 40,5) ng·tim./ml. Regelbunden övervakning av blodnivåerna hos 1 707 njurdialyspatienter som tog lantankarbonathydrat i upp till 2 år visade inte på någon ökning av lantankoncentrationer i plasma under denna tidsperiod.

Distribution

Lantan ackumuleras inte i plasma hos patienter eller djur efter upprepad oral administrering av lantankarbonathydrat. Den lilla mängd oralt administrerad lantan som absorberas är i stor utsträckning

bunden till plasmaproteiner (> 99,7 %) och i djurstudier distribuerades det i stor utsträckning till systemiska vävnader, främst till benvävnad, lever och mag-tarmkanalen, inklusive de mesenteriska lymfknutorna. I långtidsstudier med djur ökade koncentrationen av lantan över tiden i flera olika vävnadstyper, inklusive vävnad i mag-tarmkanalen, skelett och lever, till nivåer som var flera gånger högre än plasmanivåerna. Skenbara steady state-nivåer av lantan uppnåddes i vissa vävnader (t.ex. i levern), medan nivåerna i vävnad i mag-tarmkanalen ökade med behandlingens varaktighet. Efter avbruten behandling varierade förändringarna i lantankoncentration i vävnaderna mellan de olika vävnadstyperna. En relativt hög andel lantan bibehölls i vävnaderna i mer än 6 månader efter det att doseringen upphört (median % i skelett ≤ 100 % (råtta) och ≤ 87 % (hund), och i lever ≤ 6 % (råtta) och ≤ 82 % (hund)). Inga biverkningar kunde hänföras till deponering av lantan i vävnader, enligt långtidsstudier på djur med stora orala doser av lantankarbonat (se avsnitt 5.3) (se avsnitt 5.1 för information om förändringar i lantankoncentrationer i benbiopsier från njurdialyspatienter efter ett års behandling med fosfatbindare som innehöll lantan kontra fosfatbindare som innehöll kalcium.).

Medelvärdet för C_{max} och AUC_{last} för lantan hos barn (< 12 år) som fick en engångsdos på 500 mg lantankarbonat var cirka en tredjedel av motsvarande värde hos ungdomar (≥ 12 år) som fick 1 000 mg lantankarbonat (medelvärde för C_{max} 0,214 ng/ml respektive 0,646 ng/ml, och medelvärde för AUC_{last} 2,57 ng·tim./ml respektive 8,31 ng·tim./ml).

Biotransformation

Lantan metaboliseras inte.

Studier hos patienter med kronisk njursvikt och samtidig nedsatt leverfunktion har inte genomförts. Hos patienter med samtidig störning i leverfunktionen vid tiden för påbörjan av fas III-studier, fanns inga tecken på ökad plasmaexponering för lantan eller försämrad leverfunktion efter behandling med Fosrenol i upp till 2 år.

Eliminering

Lantan utsöndrades huvudsakligen via faeces hos friska försökspersoner. Endast cirka 0,000031 % av en oral dos utsöndras via urinen (njurclearance: cirka 1 ml/min, vilket är < 2 % av totalt plasmaclearance).

Efter intravenös administrering till djur utsöndras lantan huvudsakligen via faeces (74 % av dosen) både via gallan och genom direkt transport över tarmväggen. Utsöndringen via njurarna är ringa.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, fertilitet och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Lantankarbonathydrat sänkte magsyrornas surhetsgrad i en farmakologisk säkerhetsstudie på råttor.

Höga doser av lantankarbonathydrat som administrerades till råttor från den sjätte dräktighetsdagen till dag 20 *post partum*, hade inga effekter på moderdjuren. Hos ungarna kunde emellertid minskad vikt och en fördröjning av vissa utvecklingsmarkörer (ögon- och vaginalöppning) iakttas. Hos kanin kunde maternell toxicitet med minskat födointag och minskad viktökning iakttas efter administrering av höga dygnsdoser av lantankarbonathydrat under dräktigheten. Dessutom sågs ökad förekomst av pre- och post-implantationsförluster och minskad vikt hos ungarna.

Lantankarbonathydrat var inte karcinogent hos råttor eller mus. Hos mus kunde en ökning av magsäcksadenom iakttas i högdosgruppen (1 500 mg/kg/dag). Detta neoplastiska svar hos möss anses vara relaterat till en exacerbation av spontana patologiska förändringar i magsäcken och av liten klinisk betydelse.

Djurstudier har visat att lantan deponeras i vävnader, huvudsakligen i mag-tarmkanalen, de mesenteriska lymfknutorna, levern och skelettet (se avsnitt 5.2). Livstidsstudier med friska djur tyder

dock inte på att en behandling med Fosrenol skulle medföra några risker för människa. Inga särskilda studier avseende immuntoxicitet har genomförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dextrater (hydrerade)
Vattenfri kolloidal kiseldioxid
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

2,8 g oralt pulver i dospåsar av polyetentereftalat/aluminium/polyetenlaminat.

Förpackningsstorlek: 90 dospåsar (ytterkartongen innehåller 9 kartonger med 10 dospåsar).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

29669

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 17 september 2012
Datum för den senaste förnyelsen: 19 mars 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

16.10.2023