

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fosrenol 250 mg purutabletit.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää lantaanikarbonaattihydraattia vastaten 250 mg lantaania.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Purutabletit sisältävät myös keskimäärin 533 mg dekstraatteja, jotka sisältävät glukoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Purutabletti.

Valkoisia, pyöreitä, 13 mm, viistoreunaisia, tasaisia tabletteja, joissa toisella puolella syväpainettu merkintä ”S405/250”.

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. Kun Fosrenol-jauhetta on saatavilla, sitä voidaan käyttää purutablettien asemasta niille 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 ruokavaloita, jotta fosfaatin ja nesteen saantia voidaan kontrolloida. Fosrenolia on saatavana purutabletteina, jolloin vältetään 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 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 4.8 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. kappale 5.1). Lantaanin kertymistä mahalaukun ja suoliston limakalvoon on raportoitu, pääasiassa pitkäaikaisen käytön jälkeen. Mahalaukun ja pohjukaissuolen limakalvoille kertyneet lantaanijäämät ilmenevät tähystyksessä vaaleina, eri kokoisina ja eri muotoisina leesioina. 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).

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 koskeissa kliinisissä tutkimuksissa.

Fosrenol-tabletit on pureskeltava hyvin; niitä ei saa nielaista kokonaisina (ks. kohta 4.2). Vakavia mahasuolikanavan 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 kalsiumtasoa tulee seurata tällä potilasryhmällä normaalein välein ja heille tulee antaa sopivaa täydennyshoitoa.

Maksaentsyymit eivät metaboloil 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. 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 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 farmakokinetiikkaan.

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

Vapaaehtoisilla ihmisillä 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 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 seurantaa 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, 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 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 mahalaukuun 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).

Infektiot	
Melko harvinainen	Gastroenteriitti, kurkunpääntulehdus
Veri ja imukudos	
Melko harvinainen	Eosinofilia
Umpieritys	
Melko harvinainen	Hyperparatyreoidismi

Aineenvaihdunta ja ravitseemus	
Yleinen	Hypokalsemia
Melko harvinainen	Hyperkalsemia, hyperglykemia, hyperfosfatemia, hypofosfatemia, ruokahaluttomuus, lisääntynyt ruokahalu
Hermosto	
Hyvin yleinen	Päänsärky
Melko harvinainen	Heitehuimaus, makumuutokset
Kuulo ja tasapainoelin	
Melko harvinainen	Vertigo
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, hammashäiriöt, 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, väsymys, huonovointisuus, perifeerinen turvotus, kivuliaisuus, jano
Tutkimukset	
Melko harvinainen	Veren kohonnut alumiini, kohonnut gamma-GT, kohonnut maksa-arvot, kohonnut AFOS, painonlasku
Tuntematon	Valmistejäämiä esiintyy ¹

¹ Katso varoitus, joka koskee lantaanin kertymistä maha-suolikanavaan, kohdasta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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.

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 4718 mg, joka annosteltiin kolmen päivän ajan. Todetut haittatahtumat, 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 tutkimuksesta 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 lantaanikarbonaattihoitoa. 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. 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 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. Lantaanikarbonaatilla 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

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 lantaanikarbonaatille 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 lantaanikarbonaatilla 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 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_{last} 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. 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 1000 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).

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 lisääntyneitä 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 % kokonaisplasmapuhdistumasta).

Eläimillä tehdyn suonensisäisen annostelun jälkeen lantaani erittyy pääasiallisesti ulosteeseen (74 % annoksesta) sekä sapen 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 kuudennesta päivästä kahdenteenkymmenenteen 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 rauhasadenomien 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, mesenteeriseen 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.

Pakkauskoost

90 tablettia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

20223

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 16 elokuu 2005
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19 maaliskuu 2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.4.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fosrenol 250 mg tuggtabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tuggtablett innehåller lantankarbonathydrat i en mängd motsvarande 250 mg lantan.

Hjälpämne(n) med känd effekt

Tuggtablettarna innehåller också i genomsnitt 533 mg dextrater innehållande glukos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Tuggtablett

Vita, runda, 13 mm, platta tabletter med fasade kanter, präglade med "S405/250" på ena sidan.

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 hos vuxna patienter med kronisk njursvikt, vilka inte står på dialys, med serumfosfatnivåer $\geq 1,78$ mmol/l, hos vilka enbart en kost med lågt fosfatintag inte är tillräckligt för att kontrollera fosfatnivåerna i serum.

4.2 Dosering och administreringsätt

Fosrenol ska tas oralt.

Tabletterna måste tuggas väl och får inte sväljas hela. För att underlätta tuggning kan tabletterna krossas. Där Fosrenol oralt pulver finns tillgängligt, kan detta ersätta tuggtabletter hos patienter som har svårt att tugga tabletterna (se avsnitt 4.4).

Vuxna, inklusive äldre patienter (>65 år)

Fosrenol bör 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 tuggtablett för att undvika behov av extra vätskeintag. Serumfosfatnivån ska följas upp och Fosrenoldosen anpassas varannan till var tredje vecka till dess att en acceptabel serumfosfatnivå uppnåtts. Därefter ska regelbundna kontroller av serumfosfatnivån utföras.

Kontroll av serumfosfatnivån har uppnåtts vid doser från 750 mg dagligen. Den högsta dosen som undersökts i kliniska prövningar, hos ett begränsat antal patienter, är 3750 mg. Patienter som svarar på

lantanbehandling erhåller vanligtvis acceptabla serumfosfatnivåer vid doser om 1500–3000 mg lantan per dag.

Pediatrik 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.

Patienter med nedsatt leverfunktion

Effekten av nedsatt leverfunktion på Fosrenols farmakokinetik har inte utvärderats. På grund av dess verkningsmekanism och bristande levermetabolism bör doser inte modifieras vid nedsatt leverfunktion, men dessa patienter 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).

Använd med försiktighet 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) och vid användning av läkemedel som är kända för att förstärka dessa biverkningar.

Under behandling med lantankarbonat ska läkare och patienter vara uppmärksamma på tecken och symtom på sjukdomar i magtarmkanalen, i synnerhet de som yttrar sig som förstoppning och buksmärta/uppsvälld buk, vilka kan tyda på obstruktion, ileus eller subileus.

Behandling med lantankarbonat ska utvärderas på nytt hos patienter som utvecklar svår förstoppning eller andra allvarliga tecken och symtom avseende magtarmkanalen.

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

Fosrenol tabletter måste tuggas väl och får inte sväljas hela (se avsnitt 4.2). Allvarliga gastrointestinala komplikationer har rapporterats i samband med att Fosrenol tabletter har svalts hela eller inte tuggats ordentligt.

Patienter med njurinsufficiens kan utveckla hypokalcemi. Fosrenol innehåller inte kalcium. Serumkalciumnivån bör därför följas upp vid regelbundna intervaller för denna patientkategori och erforderliga supplement ges.

Lantan metaboliseras inte av leverenzymerna utan utsöndras förmodligen 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 övervakning av leverfunktionstester.

Fosrenol bör 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. Läkemedel som befunnits interagera med antacida bör tas minst 2 timmar före eller efter dosering med Fosrenol (t.ex. klorokin, hydroxiklorokin och ketokonazol).

Hos friska personer påverkades inte absorptionen och de farmakokinetiska egenskaperna hos 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 hos frivilliga har visat att samtidig administrering av Fosrenol med digoxin, warfarin eller metoprolol inte ger några kliniskt relevanta förändringar i dessa läkemedels farmakokinetik.

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 doxycyklin är emellertid teoretiskt möjliga, och om dessa medel ska administreras samtidigt rekommenderas ett intervall om 2 timmar mellan intag av dessa medel och 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 cytokrom P450-isoenzymerna hos människa CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9 och CYP2C19.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

En studie på råttor visade på reproduktiv fostertoxicitet (fördröjd ögonöppning och fördröjd sexuell mognad) och minskad födelsevikt vid höga doser (se avsnitt 5.3). 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 bör fortsätta/avbryta amning eller fortsätta/avbryta behandling med Fosrenol bör fattas med försiktighet och man bör ta i betraktande både den potentiella nyttan med amning för barnet och den potentiella nyttan av en Fosrenol-behandling för modern.

Fertilitet

Det finns inga fertilitetsdata tillgängliga på lantankarbonat hos människa. I toxikologiska studier på råttor hade 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

De vanligast rapporterade biverkningarna med undantag av huvudvärk och allergiska hudreaktioner är gastrointestinala till sin natur. Dessa biverkningar kan minimeras genom att Fosrenol intas i samband med måltid och de avtar oftast 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	Svindel, smakförändringar
Öron och balansorgan	
Mindre vanliga	Vertigo
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	Buksmärtor, diarré, illamående, kräkningar
Vanliga	Förstoppning, dyspepsi, flatulens

Mindre vanliga	Ileus, subileus, intestinal obstruktion, kolon irritabile, 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	Ökade halter av aluminium i blodet, förhöjd GGT-nivå, förhöjning av levertransaminaser, förhöjt AFOS-värde, viktninskning
Ingen känd frekvens	Förekomst av läkemedelsrester ¹

¹ Se varning om deponering av lantan i magtarmslemhinnan i avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet

Erfarenheter efter marknads lansering: Efter godkännandet av Fosrenol har allergiska hudreaktioner (inklusive hudutslag, urtikaria och klåda) som uppvisar ett nära tidssamband med behandling med lantankarbonat rapporterats. I kliniska studier förekom allergiska hudreaktioner i alla patientgrupper som fick Fosrenol, placebo eller aktiv komparator med frekvensen mycket vanlig ($\geq 1/10$).

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.

Pediatrisk 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 4718 mg i 3 dagar. Biverkningarna var måttliga och innefattade 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.

Totalt 1130 patienter med kronisk njurskada och som behandlades med hemodialys eller CAPD studerades i två fas II- och två fas III-studier. Tre av studierna var placebokontrollerade (1 fast dos och 2 titrerade doser) och en innefattade kalciumkarbonat som aktivt jämförelsepreparat. Under dessa studier fick 1016 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 2250 mg/dag), eller $\leq 1,8$ mmol/l i en andra studie (doser upp till 3000 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 påverkan på koncentrationerna av 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 1328 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (intervall 122 till 5513 $\mu\text{g}/\text{kg}$). Median- och intervallkoncentrationer vid 18 och 24 månader var likvärdiga de vid 12 månader. Medianvärdet vid 54 månader var 4246 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (intervall 1673 till 9792 $\mu\text{g}/\text{kg}$).

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.

Pediatrik 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 1705 mg (median 1500 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 närvarande i miljön. Mätningar av bakgrunds nivåer hos patienter med kronisk njursvikt, som under kliniska fas III-studier inte behandlats med lantankarbonathydrat, visade på koncentrationer på <0,05-0,90 ng/ml i plasma och <0,006-1,0 µg/g i prov från benbiopsi.

Absorption

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 250-1000 mg lantan. Ökningen var dock mindre än proportionell, p.g.a. att lösligheten är en begränsande faktor för absorption. Eliminationsfasens halveringstid i plasma hos friska försökspersoner var 36 timmar.

Medelvärde (\pm standardavvikelse) för maxkoncentrationen i plasma hos dialyspatienter som doserats i 10 dagar med 1000 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 1707 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 ringa mängd oralt administrerad lantan som absorberas är i stor utsträckning bunden till plasmaproteiner (>99,7 %) med en, i djurförsök, vitt spridd distribution till kroppens olika vävnader och då främst till skelett, lever och mag-tarmkanalen, inklusive de mesenteriska lymfknutarna. 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.)

Medelvärde 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 1000 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).

Metabolism

Lantan metaboliseras inte.

Studier hos patienter med kronisk njursvikt och samtidig nedsatt leverfunktion har inte genomförts. Hos patienter med samtidig leverinsufficiens 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) samt via gallan och direkt genom den gastrointestinala väggen. 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 mängden magsyror i en farmakologisk säkerhetsstudie på råtta.

Höga doser av lantankarbonathydrat som administrerades till råtta 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 råtta eller mus. Hos mus kunde en ökning av magsäcksadenom iakttas i högdosgruppen (1500 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

Vit, cylinderformad HDPE-burk innehållande en viskosspiral och försluten med barnskyddat skruvlock av polypropen.

Förpackningsstorlekar

90 tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

20223

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16 augusti 2005

Datum för den senaste förnyelsen: 19 mars 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

11.4.2022