

# VALMISTEYHTEENVETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Fosrenol 250 mg purutabletit.

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää lantaanikarbonaattihydraattia vastaten 250 mg lantaania.

Apuaine, jonka 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 hemodialyysia tai jatkuvaa ambulatorista peritoneaalidialyysia (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 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 purutabletteina, jolloin vältetään ylimääräisen nesteen nauttimiselta. Seerumin fosfaattitasoja tulee seurata ja Fosrenolin annosta muutetaan 2–3 viikon välein, kunnes päästään hyväksyttävään seerumin fosfaattitasoon, jonka jälkeen arvoja seurataan säännöllisesti.

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 tähytyksessä 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, suolimeta-plasia 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-profilissa.

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

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 lopettamista suositellaan potilaille, joille 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.

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

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

### Hedelmällisyys

Ei ole olemassa ihmisen hedelmällisyyttä koskevia tietoja lantaanikarbonaateista. Rotille tehdyissä toksikologisissa tutkimuksissa 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

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).

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

|  |  |
|--|--|
| <b>Ruoansulatuselimistö</b>                          |  |
| Hyvin yleinen  | Vatsakipu, ripuli, pahoinvointi, oksentelu   |
| Yleinen  | Ummetus, ylävatsavaivat, ilmavaivat  |
| Melko harvinainen                                    | Ileus, subileus, suolitukos, ärtyneen suolen oireyhtymä, esofagiitti, suutulehdus, löysät ulosteet, ruoansulatushäiriöt, maha-suolikanavan häiriöt (tarkemmin määrittelemättömät), suun kuivuminen, hammassairaus, röyhtäily |
| Harvinainen  | Suolen puhkeama  |
| <b>Iho ja ihonalainen kudos</b>                      |  |
| Melko harvinainen                                    | Hiustenlähtö, lisääntynyt hikoilu  |
| <b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>                 |  |
| Melko harvinainen                                    | Nivelsärky, lihassärky, osteoporoosi   |
| <b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b> |  |
| Melko harvinainen                                    | Astenia, rintakipu, uupumus, huonovointisuus, ääreisosien turvotus, kivuliaisuus, jano   |
| <b>Tutkimukset</b>                                   |  |
| Melko harvinainen                                    | Veren kohonnut alumiini, kohonnut gamma-GT, kohonnut maksan transaminaasiarvot, kohonnut alkalinen fosfataasi, painonlasku   |
| Tuntematon   | Valmistejäämiä esiintyy <sup>1</sup>   |

<sup>1</sup> Katso varoitus, joka koskee lantaanin kertymistä maha-suolikanavaan, kohdasta 4.4.

#### 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 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 lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

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

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

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.

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 fosfaatinsitojat 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 lantaanikarbonaattihoitoa. Lantaanikarbonaattipotilaista 61 %:lla vaste pysyi samana, kun vastaava määrä lumelääkeryhmässä oli 23 %.

Aktiivista verrokkia käyttänyt tutkimus osoitti, että seerumin fosfaattitasot laskivat 1,8 mmol/l tavoitetasoille 5 viikon titrausjakson päätyttyä 51 %:ssa lantaaniryhmän potilaista verrattuna 57 %:iin kalsiumkarbonaattiryhmän potilaista. Kontrolloituun seerumin fosfaattitasoa viikolla 25 osoittava satunnaistettujen potilaiden prosentiosuus 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 lantaanikarbonaattihoiton 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  $\mu$ g/kg kolminkertaiseksi 24 kuukauden kuluttua. Lantaanikarbonaatilla hoidetuilla potilailla luun lantaanipitoisuus kasvoi ensimmäisten 12 lantaanikarbonaattihoitokuukauden aikana mediaaniin 1 328  $\mu$ g/kg (vaihteluväli 122–5 513  $\mu$ g/kg). Mediaani- ja vaihteluväli pitoisuudet 18 ja 24 kuukauden kohdalla olivat samankaltaiset kuin 12 kuukauden kohdalla. Mediaani 54 kuukauden kohdalla oli 4 246  $\mu$ g/kg (vaihteluväli 1 673–9 792  $\mu$ g/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 lantaanikarbonaatilelle 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 lantaanikarbonaatilella 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

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 puoliintumisaika 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 lisääntynyttä 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 % kokonaisplasmahuuhdistumasta).

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, hedelmällisyyttä tai 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 viivästy (silmiä ja emättimen avautuminen). Suuria päiväannoksia lantaanikarbonaattihydraattia tiineyden aikana saaneilla kaneilla todettiin emotoksisuutta ja emon alhaisempaa ravinnonkulutusta ja painonnousua, pre- ja postimplantaatiokeskenmenojen lisääntymistä sekä pienempää poikasten painoa.

Lantaanikarbonaattihydraatti ei ollut karsinogeeninen hiirillä eikä rotilla. Hiirillä todettiin mahalaukun rauhasadenoomien lisääntymistä suurilla annoksilla saaneessa ryhmässä (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)**

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

Pakkaus koko: 90 purutablettia.

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **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)**

20223

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

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

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

16.10.2023

## 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 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 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 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 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 tuggtablett 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.

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) sam 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 behandlingen med lantankarbonat. I synnerhet förstoppning och buksmärta/uppsvälld buk ska uppmärksammas, då dessa symtom kan tyda på obstruktion, ileus eller subileus.

Utsättning av lantankarbonat rekommenderas hos 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.

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. Kalciumnivåerna i serum ska därför följas upp med regelbundna intervall hos denna patientkategori och erforderliga supplement ges.

Lantan metaboliseras inte av leverenzymerna, men utsöndras troligtvis i galla. Tillstånd som leder till en markant minskning av 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

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).

|   |   |
|---|---|
| <b>Infektioner och infestationer</b>      |   |
| Mindre vanliga                            | Gastroenterit, laryngit   |
| <b>Blodet och lymfsystemet</b>            |   |
| Mindre vanliga                            | Eosinofili  |
| <b>Endokrina systemet</b>                 |   |
| Mindre vanliga                            | Hyperparatyreoidism   |
| <b>Metabolism och nutrition</b>           |   |
| Vanliga                                   | Hypokalcemi   |
| Mindre vanliga                            | Hyperkalcemi, hyperglykemi, hyperfosfatemi, hypofosfatemi, aptitlöshet, aptitökning   |
| <b>Centrala och perifera nervsystemet</b> |   |
| Mycket vanliga                            | Huvudvärk   |
| Mindre vanliga                            | Yrsel, smakförändringar   |
| <b>Öron och balansorgan</b>               |   |
| Mindre vanliga                            | Svindlar  |
| <b>Magtarmkanalen</b>                     |   |
| 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  |
| <b>Hud och subkutan vävnad</b>                                     |   |
| Mindre vanliga   | Alopeci, ökad svettning   |
| <b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>                       |   |
| Mindre vanliga   | Artralgi, myalgi, osteoporos  |
| <b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b> |   |
| Mindre vanliga   | Asteni, bröstsmärtor, trötthet, sjukdomskänsla, perifert ödem, smärtor, törst   |
| <b>Undersökningar</b>  |   |
| Mindre vanliga   | Förhöjda nivåer av aluminium i blodet, förhöjd GGT-nivå, förhöjda levertransaminaser, förhöjt alkaliskt fosfatas, viktninskning |
| Ingen känd frekvens  | Förekomst av läkemedelsrester <sup>1</sup>  |

<sup>1</sup> Se varning om deponering av lantan i magtarmslemhinnan i avsnitt 4.4

#### Erfarenhet efter marknadsintroduktion

Vid användning av Fosrenol efter godkännandet har fall av allergiska hudreaktioner (inklusive hudutslag, urtikaria och klåda) rapporterats, vilka haft 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](http://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 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 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

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  $\leq$  100 % (råtta) och  $\leq$  87 % (hund), och i lever  $\leq$  6 % (råtta) och  $\leq$  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 ( $\geq$  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**

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

Lantankarbonathydrat sänkte magsyrornas surhetsgrad 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) iakttagas. Hos kanin kunde maternell toxicitet med minskat födointag och minskad viktökning iakttagas 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 iakttagas 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 immuntotoxicitet 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 viskoss spiral och försluten med barnskyddande skruvlock av polypropen.

Förpackningsstorlek: 90 tuggtabletter.

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 2 Miesian Plaza  
50 – 58 Baggot Street Lower  
Dublin 2, D02 HW68  
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**

16.10.2023