

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lanthanum Viatri 500 mg tyggetabletter
Lanthanum Viatri 750 mg tyggetabletter
Lanthanum Viatri 1000 mg tyggetabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver 500 mg tyggetablett inneholder lantankarbonathydrat tilsvarende 500 mg lantan.
Hver 750 mg tyggetablett inneholder lantankarbonathydrat tilsvarende 750 mg lantan.
Hver 1000 mg tyggetablett inneholder lantankarbonathydrat tilsvarende 1000 mg lantan.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tyggetablett.

500 mg tyggetabletter:

Hvit til off-white, rund tablett med flat overflate og skråkant, preget med "M" på den ene siden av tablett og "LC" over "500" på den andre siden. Hver tablett har en diameter på ca. 15 mm.

750 mg tyggetabletter:

Hvit til off-white, rund tablett med flat overflate og skråkant, preget med "M" på den ene siden av tablett og "LC" over "750" på den andre siden. Hver tablett har en diameter på ca. 17 mm.

1000 mg tyggetabletter:

Hvit til off-white, rund tablett med flat overflate og skråkant, preget med "M" på den ene siden av tablett og "LC" over "1000" på den andre siden. Hver tablett har en diameter på ca. 19 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Lanthanum Viatri er indisert til voksne pasienter som et fosfatbindende stoff til kontroll av hyperfosfatemi hos pasienter med kronisk nyresvikt som behandles med hemodialyse eller kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialyse (CAPD).

Lanthanum Viatri er også indisert til voksne pasienter med kronisk nyresykdom som ikke får dialyse, og som har serumfosfatnivåer $\geq 1,78$ mmol/l, når en fosfatfattig diett ikke er tilstrekkelig til å kontrollere serumfosfatnivået.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne, inkludert eldre (> 65 år)

Lanthanum Viatri må tas sammen med mat eller rett etter, med den daglige dosen delt opp mellom måltidene. Pasienter må følge anbefalte dietter for å kontrollere fosfat- og væskeinntak. Siden Lanthanum Viatri er en tyggetablett, er det ikke nødvendig å innta ytterligere væske.

Fosfatnivåene i serum må kontrolleres og dosen av lantankarbonat titreres hver 2. til 3. uke til akseptable fosfatnivåer i serum oppnås, med regelmessige kontroller etter dette.

Kontroll av fosfatnivå i serum er vist ved doser fra 750 mg daglig. Den maksimale dosen som ble studert i kliniske studier, hos et begrenset antall pasienter, er 3750 mg. Pasienter som responderer på lantanbehandling, oppnår som regel akseptable fosfatnivåer i serum ved doser på 1500–3000 mg lantan daglig.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Lanthanum Viatris hos barn og ungdom i alderen under 18 år har ikke blitt fastslått (se pkt. 4.8 og 5.1). For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Nedsatt leverfunksjon

Effekten av nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken til Lanthanum Viatris er ikke vurdert. På grunn av dets virkningsmekanisme og mangel på levermetabolisme bør ikke doser endres hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, men pasienter bør overvåkes nøye (se pkt. 4.4 og 5.2).

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Tablettene må tygges fullstendig og ikke svelges hele. Tablettene kan knuses, slik at de blir lettere å tygge. Andre legemiddelformer er tilgjengelig for pasienter som har problemer med å tygge tablettene.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Hypofosfatemi.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ansamlinger av lantan i vev har blitt påvist med lantan i studier på dyr. I 105 benbiopsier fra pasienter behandlet med lantankarbonat, noen i opp til 4,5 år, ble det over tid registrert forhøyede nivåer av lantan (se pkt. 5.1). Tilfeller av lantanansamling i gastrointestinale slimhinner, hovedsakelig etter langtidsbruk, er rapportert. Lantanavsetning i gastroduodenalslimhinnen påvises endoskopisk som hvitaktige lesjoner av forskjellige størrelser og former. Også forskjellige patologiske trekk ble identifisert i gastroduodenal slimhinne med lantanavsetning, slik som kronisk eller aktiv betennelse, kjertelatrofi, regenerative endringer, foveolær hyperplasi, intestinal metaplasia og neoplasia.

Data om lantankarbonat i kliniske studier utover 2 år, er for tiden begrenset. Behandling av forsøkspersoner med lantankarbonat i opptil 6 år har imidlertid ikke vist noen endring i risiko/nytte-profilen.

Tilfeller av gastrointestinal obstruksjon, ileus, subileus og gastrointestinal perforasjon er rapportert i forbindelse med lantan, hvorav noen krevde kirurgi eller sykehusinnleggelse (se pkt. 4.8).

Utvis forsiktighet hos alle pasienter som er disponert for gastrointestinal obstruksjon, ileus, subileus og perforasjon, for eksempel de med gastrointestinale anatomiforandringer (f.eks. divertikkelsykdom, peritonitt, anamnese med gastrointestinal kirurgi, gastrointestinal kreft og gastrointestinal ulcus), hypomotilitetsforstyrrelser (f.eks. forstoppelse, diabetisk gastroparese) og ved samtidig bruk av legemidler som er kjent for å forsterke disse effektene. Pasienter med akutt magesår, ulcerøs kolitt, Crohns sykdom eller tarmobstruksjon inngikk ikke i kliniske studier med lantankarbonat.

Ved behandling med lantankarbonat bør leger og pasienter være oppmerksomme på tegn og symptomer på gastrointestinal sykdom, spesielt forstoppelse og abdominal smerte/distensjon som kan indikere tarmobstruksjon, ileus eller subileus.

Behandling med lantankarbonat bør revurderes hos pasienter som utvikler kraftig forstoppelse eller andre kraftige gastrointestinale tegn og symptomer.

Lanthanum Viatris tabletter må tygges fullstendig og ikke svelges hele (se pkt. 4.2). Alvorlige gastrointestinale komplikasjoner er rapportert i forbindelse med utyggede eller ufullstendig tyggede Lanthanum Viatris tabletter.

Pasienter med nyreinsuffisiens kan utvikle hypokalsemi. Lanthanum Viatris inneholder ikke kalsium. Kalsiumnivåer i serum må derfor kontrolleres med jevne mellomrom for denne pasientgruppen og hensiktsmessige tilskudd gis.

Lantan er ikke metabolisert av leverenzymene, men det utskilles høyst sannsynligvis i gallen. Forhold som medfølger en markert reduksjon av gallestrøm kan tilknyttes en inkrementelt langsommere eliminering av lantan, noe som kan føre til høyere plasmanivåer og økt ansamling i vev (se pkt. 5.2 og 5.3). Da leveren er hovedelimineringsorganet for absorbert lantan, anbefales overvåking av leverfunksjonstester.

Lanthanum Viatris-behandlingen bør stoppes dersom det utvikles hypofosfatemi.

Abdominale røntgenbilder av pasienter som tar Lanthanum Viatris kan ha et radioopakt utseende som er typisk for et bildediagnostisk middel.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Lantankarbonathydrat kan øke gastrisk pH. Det anbefales at forbindelser som er kjent for å interagere med syrenøytraliserende midler, ikke inntas innen 2 timer før eller etter dosering med Lanthanum Viatris (f.eks. klorokin, hydroksyklorokin og ketokonazol).

Hos friske personer, ble ikke absorpsjonen og farmakokinetikken til lantan påvirket av administrering sammen med sitrat.

Serumnivåene av de fettløselige vitaminene A, D, E og K ble ikke påvirket av administrering av lantankarbonat i kliniske studier.

Studier av frivillige personer har vist at administrering av lantankarbonat sammen med digoksin, warfarin eller metoprolol ikke produserer klinisk relevante endringer i de farmakokinetiske profilene til disse legemidlene.

I kunstig magesaft, dannet ikke lantankarbonathydrat uløselige komplekser med warfarin, digoksin, furosemid, fenytoin, metoprolol eller enalapril, noe som tyder på at risikoen for å påvirke absorpsjonen av disse legemidlene er lav.

Interaksjoner med legemidler som tetrasyklin og doksisyklin er imidlertid teoretisk mulig, og ved samtidig administrering av disse forbindelsene, anbefales det at de ikke tas innen 2 timer før eller etter dosering med Lanthanum Viatris.

Biotilgjengeligheten til oral ciprofloksacin ble redusert med omtrent 50 % da det ble tatt sammen med lantankarbonat i en enkeltdosestudie hos friske frivillige. Det anbefales at orale floksacinformuleringer tas minst 2 timer før eller 4 timer etter Lanthanum Viatris.

Fosfatbindere (inkludert lantankarbonat) har vist seg å redusere absorpsjonen av levotyrosin. Derfor bør ikke erstatningsterapi med tyreoidahormon tas innen 2 timer før eller etter dosering med Lanthanum Viatris, og nøye overvåking av TSH-nivåene anbefales hos pasienter som får begge legemidlene.

Lantankarbonathydrat er ikke et substrat for cytokrom P450 og hemmer ikke aktivitetene til de viktigste humane cytokrom P450-isoenzymene, CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9 eller CYP2C19 signifikant *in vitro*.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av lantankarbonat hos gravide kvinner. En studie med rotter viste reproduktiv fostertoksisitet (forsinket åpning av øyne og seksuell modning) og redusert vekt på avkommet ved høye doser (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent. Lanthanum Viatris er ikke anbefalt under graviditet.

Amming

Det er ukjent om lantan blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Utskillelse av lantan i melk er ikke undersøkt hos dyr. Det bør utvises forsiktighet ved beslutning om ammingen skal fortsette/oppføre eller om behandlingen med Lanthanum Viatris skal fortsettes/avsluttes, tatt i betraktning de potensielle fordelene av amming for barnet og de potensielle fordelene av behandlingen med Lanthanum Viatris for den ammende moren.

Fertilitet

Det foreligger ingen data om effekten av lantanumkarbonat på fertilitet hos mennesker. Toksikologiske studier av lantanumkarbonat på rotter viste ingen effekt på fertiliteten.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Lanthanum Viatris kan forårsake svimmelhet og vertigo, noe som kan påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

De hyppigst rapporterte bivirkningene, bortsett fra hodepine og allergiske hudreaksjoner, er av gastrointestinal art. Disse minimeres ved å ta Lanthanum Viatris sammen med mat og avtar generelt over tid med vedvarende dosering (se pkt. 4.2).

Følgende konvensjon ble benyttet i forbindelse med bivirkningsfrekvens:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Mindre vanlige	Gastroenteritt, laryngitt
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Mindre vanlige	Eosinofili
Endokrine sykdommer	
Mindre vanlige	Hyperparatyreose
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Vanlige	Hypokalsemi
Mindre vanlige	Hyperkalsemi, hyperglykemi, hyperfosfatemi, hypofosfatemi, anoreksi, økt appetitt
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige	Hodepine
Mindre vanlige	Svimmelhet, smaksendringer
Sykdommer i øre og labyrint	
Mindre vanlige	Vertigo
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige	Abdominal smerte, diaré, kvalme, oppkast
Vanlige	Forstoppelse, dyspepsi, flatulens
Mindre vanlige	Ileus, subileus, intestinal obstruksjon, irritabel tarm-syndrom, øsofagitt, stomatitt, løs avføring,

	fordøyelsesbesvær, gastrointestinale lidelser (ikke spesifisert på annen måte), munntørrehet, tannlidelser, eruktasjon
Sjeldne	Intestinal perforasjon
Hud- og underhudssykdommer	
Mindre vanlige	Alopesi, økt svetting
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Mindre vanlige	Artralgi, myalgi, osteoporose
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Mindre vanlige	Asteni, bryst smerter, fatigue, uvelhet, perifert ødem, smerte, tørste
Undersøkelser	
Mindre vanlige	Økt aluminiumnivå i blodet, økt GGT, økt hepatisk transaminase, økt alkalisk fosfatase, vektreduksjon
Ikke kjent	Produktrester til stede ¹

¹Se advarsel om lantanavleiring i gastrointestinal slimhinnen i pkt. 4.4, Spesielle advarsler og forsiktighetsregler for bruk.

Erfaring etter markedsføring

Etter godkjenning av lantakarbonat har tilfeller av allergiske hudreaksjoner (blant annet utslett, urtikaria og pruritus) blitt rapportert, noe som skjer i nær tidsmessig tilknytning til behandling med lantankarbonat. I kliniske studier ble allergiske hudreaksjoner rapportert med frekvensen svært vanlige, både ved bruk av lantankarbonat og placebo/aktiv komparator.

På tross av at en rekke andre isolerte reaksjoner har blitt rapportert, anses ingen av disse som uventet for denne pasientgruppen.

Forbigående QT-enderinger har blitt observert, men disse var ikke forbundet med en økning av kardiale bivirkninger.

Pediatrisk populasjon

Frekvens, type og alvorlighetsgrad av bivirkninger hos barn er ikke fullt ut fastslått. Det er særlig usikkerhet om akkumuleringen i bein og risiko for veksthemming ved behandling av barn.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Ingen tilfeller av overdosering er rapportert. Den høyeste daglige dosen lantan administrert til friske frivillige i løpet av fase I-studier var 4718 mg gitt i 3 dager. Bivirkningene som ble observert var milde til moderate og inkluderte kvalme og hodepine.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Alle andre terapeutiske produkter. Midler mot hyperkalemi og hyperfosfatemi. ATC-kode: V03A E03.

Lanthanum Viatriis inneholder lantankarbonathydrat. Aktiviteten til lantankarbonathydrat som et fosfatbindende stoff avhenger av den sterke affiniteten til lantanionene, som utskilles fra karbonatsaltet i det sure miljøet i magen, for fosfat som inntas i kosten. Uoppløselig lantanfosfat dannes og reduserer absorpsjonen av fosfat fra magetarmkanalen.

Totalt 1130 pasienter med kronisk nyresvikt behandlet med kontinuerlig hemodialyse eller CAPD ble undersøkte i to fase II- og to fase-III-studier. Tre studier var placebokontrollerte (1 fast dose-studie og 2 titrerte dose-studier) og en inkluderte kalsiumkarbonat som aktiv komparator. I løpet av disse studiene, fikk 1016 pasienter lantankarbonat, 267 fikk kalsiumkarbonat og 176 fikk placebo.

To placebokontrollerte, randomiserte studier inkluderte pasienter på dialyse etter en utvasking av tidligere fosfatbindere. Etter titrering av lantankarbonat for å oppnå et serumfosfatnivå på mellom 1,3 og 1,8 mmol/l i en studie (doser opptil 2250 mg/dag), eller på $\leq 1,8$ mmol/l i en annen studie (doser opptil 3000 mg/dag), ble pasienter randomisert til lantankarbonat eller placebo som vedlikeholdsbehandling. Etter den randomiserte placebokontrollerte fasen på 4 uker, steg fosfatkonsentrasjonen i serum med mellom 0,5 og 0,6 mmol/l i placebogruppen, i begge studier, i forhold til pasientene som fortsatte med lantankarbonatbehandling. 61 % av pasientene behandlet med lantankarbonat opprettholdt responsen, mot 23 % av pasientene behandlet med placebo.

Den aktive sammenlignende studien påviste at fosfatnivåer i serum var redusert til målnivåer på 1,8 mmol/l ved slutten av den 5 uker lange titreringsperioden i 51 % av lantangruppen sammenlignet med 57 % av kalsiumkarbonatgruppen. Etter 25 ukers behandling, var prosenten randomiserte pasienter med kontrollerte serumfosfatnivåer lik i de to behandlingsgruppene, 29 % på lantan og 30 % på kalsiumkarbonat (ved bruk av en manglende = feil metode). Gjennomsnittlige fosfatnivåer i serum ble redusert med en lignende mengde i begge behandlingsgrupper.

Ytterligere langtidsstudier har påvist vedlikehold av fosfatreduksjonen hos noen pasienter etter fortsatt administrering av lantankarbonat i minst 2 år.

Hyperkalsemi ble rapportert hos 0,4 % av pasientene på lantankarbonat sammenlignet med 20,2 % på kalsiumbaserte bindemidler i sammenlignende studier. PTH-konsentrasjoner i serum kan variere avhengig av pasientens status av kalsium, fosfat og vitamin D i serum. Det er ikke påvist at lantankarbonat har direkte innvirkning på PTH-konsentrasjoner i serum.

I langtidsstudier av ben ble det over tid observert en tendens mot økte lantankonsentrasjoner i ben i kontrollgruppen i forhold til gjennomsnittsdata, og medianen økte 3 ganger fra et utgangspunkt på 53 mikrog/kg ved 24 måneder. Hos pasienter behandlet med lantankarbonat, økte lantankonsentrasjonen i ben i løpet av de første 12 månedene av behandlingen med lantankarbonat til en median på 1328 mikrog/kg (område 122 til 5513 mikrog/kg). Median- og områdekonsentrasjoner etter 18 og 24 måneder var tilsvarende som ved 12 måneder. Medianen etter 54 måneder var 4246 mikrog/kg (område 1673 til 9792 mikrog/kg).

Parvise benbiopsier (ved utgangspunktet og etter ett eller to år) fra pasienter randomisert til enten lantankarbonat eller kalsiumkarbonat i en studie og pasienter randomisert til enten lantankarbonat eller alternativ behandling i en annen studie, utviste ingen forskjeller i utviklingen av mineraliseringsdefekter mellom gruppene.

Pediatrisk populasjon

En åpen studie ble utført for å undersøke effekten og sikkerheten til lantankarbonat med hyperfosfatemi med dialysekrevene kronisk nyresykdom. Denne studien oppnådde ikke det opprinnelig planlagte antallet som var krevet for statistisk non-inferior sammenligning med kalsiumkarbonat og derfor ble bare en beskrivende analyse av de endelige dataene utført. Av de 52 pasientene i FAS-populasjonen som ble eksponert for lantankarbonat i delstudie 2b og 3, ble 51 pasienter inkludert i delstudie 2b, hvorav 10 pasienter stoppet, mens 42 ble inkludert i delstudie 3, hvorav 7 pasienter stoppet. Total eksponering var 26,4 pasientår og observasjonstiden var 36,8 pasientår.

Etter 8 ukers behandling med lantankarbonat oppfylte 35 % av forsøkspersonene som inngår i primæranalysepopulasjonen Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) spesifiserte serumfosformålnivåer (dvs. $< 1,94$ mmol/l i alderen < 12 år; $< 1,78$ mmol/l i alderen 12 til 18 år).

Ingen nye betydelige sikkerhetsproblemer med lantankarbonat ble identifisert i denne studien hos pediatrike personer med kronisk nyresykdom som var på dialyse, administrert gjennomsnittlig daglig dose på 1705 mg (median 1500 mg).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Siden binding mellom lantan og fosfor i kosten oppstår i lumen av magen og den øvre tynntarmen, er ikke den terapeutiske effekten av lantankarbonat avhengig av lantannivåene i plasma.

Lantan finnes naturlig i miljøet. Målinger av bakgrunnsnivåer hos nyresviktpasienter som ikke har blitt behandlet med lantankarbonathydrat i løpet av kliniske studier i Fase III, avslørte konsentrasjoner på $< 0,05$ til $0,90$ ng/ml i plasma, og $< 0,006$ til $1,0$ µg/g i benbiopsiprøver.

Absorpsjon

Lantankarbonathydrat har lav vannløselighet ($< 0,01$ mg/ml ved pH 7,5) og absorberes minimalt som følge av oral administrering. Absolutt oral biotilgjengelighet anslås til $< 0,002$ % hos mennesker.

Hos friske personer, økte AUC og $C_{\max}$ i plasma som følge av dosen, men mindre enn proporsjonalt, etter enkle orale doser på 250 til 1000 mg lantan, i overensstemmelse med oppløsningsbegrenset absorpsjon. Tilsynelatende halveringstid i plasma hos friske pasienter var 36 timer.

Hos nyredialysepasienter dosert for 10 dager med 1000 mg lantan 3 ganger daglig, var den gjennomsnittlige ($\pm$ sd) maksimale plasmakonsentrasjon $1,06 (\pm 1,04)$ ng/ml, og gjennomsnittlig AUC_{last} var $31,1 (\pm 40,5)$ ng time/ml. Regelmessige kontroller av blodnivå hos 1707 nyredialysepasienter som tok lantankarbonathydrat i opptil 2 år viste ingen økte konsentrasjoner av lantan i plasma i løpet av denne tidsperioden.

Distribusjon

Lantan akkumulerer ikke i plasma hos pasienter eller dyr etter gjentatt oral administrering av lantankarbonathydrat. Den lave andelen oralt administrert lantan som absorberes er sterkt bundet til plasmaproteiner ($> 99,7$ %) og var, i studier av dyr, godt distribuert til systemisk vev, hovedsakelig ben, lever og magetarmkanalen, inkludert de mesenteriale lymfeknutene. I langvarige studier av dyr, økte lantankonsentrasjonene over tid i en rekke vev, inkludert magetarmkanal, ben og lever, til langt høyere nivåer enn de i plasma. Et tydelig stabilt nivå av lantan ble oppnådd i noen vevstyper, f.eks. leveren, mens nivåer i magetarmkanalen økte i takt med behandlingens varighet. Endringer i lantannivåer i vev etter opphørt behandling varierte mellom ulike typer vev. En relativt høy andel lantan var fremdeles til stede i vev over 6 måneder etter doseringens slutt (median % gjenværende i ben ≤ 100 % (rotte) og ≤ 87 % (hund), og i leveren ≤ 6 % (rotte) og ≤ 82 % (hund). Ingen bivirkninger ble satt i sammenheng med ansamlingene av lantan i vev observert i langvarige studier på dyr med høye orale doser av lantankarbonat (se pkt. 5.3) (Se pkt. 5.1 for informasjon vedrørende endringer i lantankonsentrasjoner i benbiopsier tatt fra nyredialysepasienter over ett år etter behandling med lantanholdige versus kalsiumholdige fosfatbindere).

Verdiene på gjennomsnittlig lantan $C_{\max}$ og AUC_{last} hos barn (< 12 år) som fikk en enkeltdose på 500 mg med lantankarbonat var ca. en tredjedel av verdiene sammenlignet med verdiene hos ungdom (≥ 12 år) som fikk 1000 mg lantankarbonat (gjennomsnittlig $C_{\max}$ $0,214$ ng/ml vs. $0,646$ ng/ml, og gjennomsnittlig AUC_{last} $2,57$ ng·time/ml mot $8,31$ ng·time/ml).

Biotransformasjon

Lantan metaboliseres ikke.

Det er ikke utført studier med pasienter med kronisk nyresvikt med nedsatt leverfunksjon. Hos pasienter med samtidig leversykdom ved adgangstidspunktet til Fase III kliniske studier, fantes det ingen bevis på økt

plasmaeksponering for lantan eller forverret leverfunksjon etter behandling med lantankarbonat i perioder på opptil 2 år.

Eliminasjon

Lantan utskilles hovedsakelig i feces, og kun rundt 0,000031 % av en oral dose utskilles i urinen hos friske personer (renal clearance ca. 1 ml/minutt, noe som utgjør < 2 % av total plasmaclearance).

Etter intravenøs administrering til dyr, utskilles lantan hovedsakelig i feces (74 % av dosen), både via gallen og direkte overføring gjennom tarmveggen. Renal utskillelse utgjorde en mindre rute.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering eller gentoksisitet.

Lantankarbonathydrat reduserte surhetsgraden i magen på en rotte i en sikkerhetsfarmakologisk studie.

Hos rotter som fikk administrert høye doser av lantankarbonathydrat fra 6. svangerskapsdag til dag 20 etter fødselen fantes ingen maternal virkning, men det ble observert redusert vekt på avkommet og forsinkelser i visse utviklingsmarkører (øye- og vaginalåpning). Hos kaniner som fikk administrert høye daglige doser lantankarbonathydrat under drektigheten, ble det observert maternal toksisitet med redusert maternalt matinntak og vektøkning, økt pre- og postimplantasjonstap og redusert vekt på avkommet.

Lantankarbonathydrat var ikke karsinogent hos mus eller rotter. Hos mus, ble det observert en økning i gastriske adenomer i høydose-gruppen (1500 mg/kg/dag). Den neoplastiske responsen hos mus anses å ha sammenheng med en forverring av spontane patologiske endringer i magen og har lav klinisk betydning.

Studier på dyr har fremvist ansamlinger av lantan i vev, hovedsakelig i magetarmkanalen, de mesenteriale lymfeknutene, lever og ben (se pkt. 5.2). Livslange forsøk på friske dyr indiserer imidlertid ikke at bruk av lantankarbonat er farlig for mennesker. Spesifikke studier mht. immuntoksisitet har ikke blitt utført.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Hypromellose
Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Guar
Hydroksypropylcellulose
Silika, kolloidal vannfri
Acesulfamkalium [E950]
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemiddelet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser med hensyn til temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

HDPE-boks med ugjennomsiktig skrukork av polypropylen med induksjonsforsegling av aluminium og absorberende bomull.

Hver pakning med 500 mg Lanthanum Viatris-tabletter inneholder 1 boks med 45 tabletter eller 2 bokser med 45 tabletter hver (90 tabletter).

Hver pakning med 750 mg og 1000 mg Lanthanum Viatris-tabletter inneholder 1 boks med 15 tabletter eller 6 bokser med 15 tabletter hver (90 tabletter).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viatri Limited
Damastown Industrial Park
Damastown Road, Dublin 15
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

500 mg: 22-15184
750 mg: 22-15185
1000 mg: 22-15186

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 12. juni 2023

10. OPPDATERINGSDATO

21.08.2023