

1. LEGEMIDLETS NAVN

Fosrenol 750 mg pulver
Fosrenol 1 000 mg pulver

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 dosepose inneholder 750 mg lantan (som lantankarbonathydrat).
1 dosepose inneholder 1 000 mg lantan (som lantankarbonathydrat).

Hjelpestoff med kjent effekt

750 mg: Hver dosepose inneholder også 641,7 mg dekstrater, inneholdende glukose.
1 000 mg: Hver dosepose inneholder også 855,6 mg dekstrater, inneholdende glukose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver.

Hvitt til off-white pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Fosrenol er indisert som et fosfatbindende stoff til kontroll av hyperfosfatemi hos voksne pasienter med kronisk nyresvikt som behandles med hemodialyse eller kontinuerlig ambulatorisk peritonealdialyse (KAPD). Fosrenol 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 alene ikke er tilstrekkelig til å kontrollere serumfosfatnivået.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Fosrenol administreres oralt.

Fosrenol pulver skal blandes med en liten mengde myk mat (for eksempel eplemos eller lignende produkter) og bør tas umiddelbart (innen 15 minutter). Doseposen må åpnes like før bruk. Dersom Fosrenol pulver er blandet med mat, bør det ikke lagres for fremtidig bruk. Fosrenol pulver er uoppløselig og skal ikke løses i væske før administrering.

Voksne, inkludert eldre (> 65 år)

Fosrenol må tas sammen med eller rett etter mat, med den daglige dosen delt opp mellom måltidene. Pasienter må følge anbefalte dietter for å kontrollere fosfat- og væskeinntak. Siden Fosrenol presenteres som pulver som skal blandes med myk mat, er det ikke nødvendig å innta ytterligere væske. Fosfatnivåene i serum må kontrolleres og dosen Fosrenol titreres hver 2. til 3. uke til akseptable fosfatnivåer i serum oppnås, med regelmessige kontroller etter dette. En dosetitrering kan gjennomføres ved hjelp av tyggetabletter ettersom tablettene er tilgjengelige i flere styrker, noe som muliggjør små doseøkninger.

Kontroll av fosfatnivå i serum har blitt påvist ved doser fra 750 mg daglig. Den maksimale dosen som ble studert i kliniske studier, hos et begrenset antall pasienter, er 3 750 mg. Pasienter som responderer på lantanbehandling, oppnår som regel akseptable fosfatnivåer i serum ved doser på 1 500–3 000 mg lantan daglig.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Fosrenol hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått (se pkt. 4.4 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 Fosrenols farmakokinetikk er ikke vurdert. På grunn av deres virkningsmekanisme og begrenset levermetabolisme bør ikke doser endres ved nedsatt leverfunksjon, men pasienter bør overvåkes nøye (se pkt. 4.4 og 5.2).

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 Fosrenol i studier på dyr. I 105 benbiopsier fra pasienter behandlet med Fosrenol, 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.

Bruk av Fosrenol i kliniske studier utover 2 år, er for tiden begrenset. Behandling av forsøkspersoner med Fosrenol 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).

Behandling med lantan hos 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 hos brukere som tar legemidler som er kjente for å forsterke disse effektene, bør kun brukes etter nøye overveieelse.

Alle brukere, 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 under behandling med lantankarbonat.

Seponering av lantankarbonat anbefales hos pasienter som utvikler alvorlig forstoppelse eller andre alvorlige gastrointestinale tegn og symptomer, uavhengig av predisponerende forhold. Pasienter med akutt magesår, ulcerøs kolitt, Crohns sykdom eller tarmobstruksjon inngikk ikke i kliniske studier med Fosrenol.

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

Lantan metaboliseres ikke av leverenzymmer, men utskilles mest sannsynlig 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.

Fosrenolbehandlingen bør stoppes dersom det utvikles hypofosfatemi.

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

Pasienter med sjelden glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

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

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

Studier av frivillige personer har vist at samtidig administrering av Fosrenol og 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 muligheten for å påvirke absorberingen av disse legemidlene er liten.

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

En enkeltdosestudie hos friske frivillige viste at biotilgjengeligheten til oral ciprofloksacin ble redusert med omtrent 50 % da det ble tatt sammen med Fosrenol. Det anbefales at orale floksacinformuleringer tas minst 2 timer før eller 4 timer etter Fosrenol.

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

Lantankarbonathydrat er ikke et substrat for cytokrom P450 og virker ikke spesielt hemmende på aktivitetene til de viktigste menneskelige cytokrom P450-isoenzymene, CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9 eller CYP2C19 in vitro.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke tilstrekkelige data på bruk av Fosrenol 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). Potensiell risiko for mennesker er ukjent. Fosrenol 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/opphøre eller om behandlingen med Fosrenol skal fortsettes/avsluttes, tatt i betraktning de potensielle fordelene

av amming for barnet og de potensielle fordelene av behandlingen med Fosrenol for den ammende moren.

Fertilitet

Det foreligger ingen data om effekten av lanthanumkarbonat på fertilitet hos mennesker. I toksikologiske studier på rotter hadde behandling med lantankarbonat ingen negative effekter på fertiliteten.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sikkerheten av lantankarbonat for bruk hos pasienter har blitt undersøkt i flere kliniske studier. De hyppigst rapporterte bivirkningene, bortsett fra hodepine og allergiske hudreaksjoner, er av gastrointestinal art. Disse minimaliseres ved å ta Fosrenol 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 ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra 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, smaksendring
Sykdommer i øre og labyrint	
Mindre vanlige	Vertigo
Gastrointestinale sykdommer*	
Svært vanlige	Abdominale smerter, diaré, kvalme, oppkast
Vanlige	Forstoppelse, dyspepsi, flatulens
Mindre vanlige	Ileus, subileus, intestinal obstruksjon, irritabel tarmsyndrom, øsofagitt, stomatitt, løs avføring, fordøyelsesbesvær, gastrointestinale lidelser (ikke spesifisert på annen måte), munntørrelhet, tannsykdommer, 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, brystmerter, fatigue, malaise, perifert ødem,

	smerter, tørste
Undersøkelser	
Mindre vanlige	Økt konsentrasjon av aluminium i blod, økning i GGT, økning i hepatiske transaminaser, økning i alkalisk fosfatase, vektreduksjon
Ikke kjent	Produktrester tilstede ¹

¹Se advarsel om lantanavleiring i gastrointestinal slimhinne i pkt. 4.4.

*I en klinisk studie hos friske forsøkspersoner var hyppigheten av gastrointestinale bivirkninger høyere etter administrasjon av Fosrenol pulver (13 forsøkspersoner, 18,3 %) sammenlignet med etter administrasjon av tyggetabletter (4 forsøkspersoner, 6,6 %).

Erfaring etter markedsføring

Under bruk av Fosrenol etter godkjenningen er det meldt tilfeller av allergiske hudreaksjoner (blant annet hudutslett, elveblest og kløe) som viser en klar tidsmessig sammenheng med lantankarbonatbehandling. I kliniske studier ble allergiske hudreaksjoner, både i Fosrenolgruppen og i placebo-/aktiv sammenligningsgruppen, observert med hyppigheten svært vanlige ($\geq 1/10$).

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

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

Pediatrik 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 veksthemning 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

Det er ingen rapporterte tilfeller av overdosering. Den høyeste daglige dosen lantan administrert til friske frivillige personer i løpet av Fase I-studier var 4 718 mg gitt i 3 dager. De observerte bivirkningene var milde til moderate og inkluderte kvalme og hodepine.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler mot hyperkalemi og hyperfosfatemi, ATC-kode: V03A E03.

Fosrenol 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 absorberingen av fosfat fra magetarmkanalen.

Hos friske forsøkspersoner som fikk Fosrenol 3 ganger daglig i 3 dager som pulver eller tyggetabletter, ble Fosrenol pulver funnet å ha en lik farmakodynamisk profil sammenlignet med Fosrenol tyggetabletter, basert på fosfatutskillelse i urinen.

Informasjon fra studier med tyggetabletter

Totalt 1130 pasienter med kronisk nyresvikt behandlet med kontinuerlig hemodialyse eller KAPD ble undersøkt i to fase II- og to fase-III-studier. Tre studier var placebokontrollerte (1 fast dosestudie og 2 titrerte dosestudier) og én inkluderte kalsiumkarbonat som en aktiv komparator. I løpet av disse studiene, mottok 1 016 pasienter lantankarbonat, 267 mottok kalsiumkarbonat og 176 mottok 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 2 250 mg/dag), eller på $\leq 1,8$ mmol/l i en annen studie (doser opptil 3 000 mg/dag), ble pasienter randomisert til lantankarbonat eller placebo som vedlikeholdsbehandling. Etter den randomiserte placebokontrollerte fasen på 4 uker i begge studier, steg fosfatkonsentrasjonen i serum med mellom 0,5 og 0,6 mmol/l i placebogruppen sammenlignet med 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 reduserte 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 (det ble her valgt en tilnærmingssmåte der manglende oppfølgingsdata på enkeltindivider ble vurdert som et negativt utfall i analysene). 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.

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

I langvarige studier av knokler ble det over tid observert en tendens mot økte lantankonsentrasjoner i knoklene i kontrollgruppen i forhold til gjennomsnittsdata, og medianen økte 3 ganger fra et utgangspunkt på 53 µg/kg ved 24 måneder. Blant pasienter behandlet med lantankarbonat, økte lantankonsentrasjonen i knoklene i løpet av de første 12 månedene av behandlingen med lantankarbonat til en median på 1328 µg/kg (omfang 122 til 5 513 µg/kg). Median- og omfangskonsentrasjoner etter 18 og 24 måneder var det tilsvarende som ved 12 måneder. Medianen etter 54 måneder var 4 246 µg/kg (omfang 1 673 til 9 792 µg/kg).

Parvise knokkelbiopsier (ved utgangspunktet og etter et eller to år) fra pasienter randomisert til enten Fosrenol eller kalsiumkarbonat i én studie, og pasienter randomisert til enten Fosrenol 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 Fosrenol 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 lanthanumkarbonat i delstudie 2b og 3, ble 51 pasienter inkludert i delstudie 2b, hvorav 10 pasienter stoppet, mens 52 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 Fosrenol 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 lanthanumkarbonat ble identifisert i denne studien hos pediatrike personer med kronisk nyresykdom som var på dialyse, administrert gjennomsnittlig daglig dose på 1 705 mg (median 1 500 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 Fosrenol avhengig av lantanivåene i plasma.

Lantan finnes naturlig i miljøet. Målinger av bakgrunnsnivåer hos pasienter med kronisk nyresvikt 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 knokkelbiopsiprøver.

Absorpsjon

Hos friske forsøkspersoner som fikk Fosrenol 3 ganger daglig i 3 dager som pulver eller tyggetabletter, var den systemiske eksponeringen for lantan (basert på AUC_{0-48} og C_{max}) omtrent 30 % høyere og mer variabel etter administrasjon av Fosrenol pulver sammenlignet med Fosrenol tyggetabletter. Sammenlignet med data for tyggetabletten (se nedenfor) samsvarer den systemiske eksponeringen etter administrasjon av pulver fortsatt med en absolutt biotilgjengelighet på $< 0,002$ %.

Hos barn og voksne med hyperfosfatemi og dialysekrevene kronisk nyresykdom som fikk doser med oralt pulver om morgenen etter frokost, ble lantan sakte absorbert der t_{max} normalt ble oppnådd innen 3 til 8 timer etter administrasjon, men kunne oppnås så sent som 12 til 24 timer etter en enkeltdose. Den farmakokinetiske profilen for lantan hos pediatrike pasienter viste høy variabilitet med variasjonskoeffisient (CV) for lantan, der C_{max} og AUC var større enn 100 %. Lantan $t_{1/2}$ kunne ikke beregnes hos alle forsøkspersoner, men gjennomsnittlig $t_{1/2}$ var cirka 19 timer (fra 5 til 35 timer).

Informasjon fra studier med tyggetabletter

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 pasienter økte AUC og C_{max} i plasma som følge av dosen, dog ikke proporsjonalt, etter enkle orale doser på 250 til 1 000 mg lantan, i overensstemmelse med oppløsningsbegrenset absorpsjon. Tilsynelatende halveringstid i plasma hos friske pasienter var 36 timer.

Hos nyredialysepasienter dosert i 10 dager med 1 000 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 1 707 nyredialysepasienter som tok lantankarbonathydrat i opp til 2 år viste ingen økte konsentrasjoner av lantan i plasma i løpet av denne tidsperioden.

Distribusjon

Lantan akkumuleres 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 knokler, lever og den gastrointestinale trakten, inkludert de mesenterielle lymfeknutene. I langvarige studier av dyr økte lantankonsentrasjonene over tid i en rekke vev, inkludert den gastrointestinale kanalen, knokler 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 den gastrointestinale kanalen økte i takt med behandlingens varighet. Endringer i lantanivåer 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 knokkelbiopsier tatt fra nyredialysepasienter etter ett års behandling med lantan med fosfatbindere versus kalsium med fosfatbindere).

Verdiene på gjennomsnittlig lantan $C_{\max}$ og AUC_{last} hos barn (< 12 år) som fikk en enkeltdose på 500 mg med lantankarbonat var cirka en tredjedel av verdiene sammenlignet med verdiene hos ungdom (≥ 12 år) som fikk 1 000 mg lantankarbonat (gjennomsnittlig $C_{\max}$ 0,214 ng/ml vs. 0,646 ng/ml, og middels AUC_{last} 2,57 ng·t/ml mot 8 31 ng·t/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 plasmaeksposering til lantan eller forverret leverfunksjon etter behandling med Fosrenol i perioder opp til 2 år.

Eliminasjon

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

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ikke-kliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, fertilitet eller gentoksitet.

Lantankarbonathydrat reduserte surhetsgraden i magen på 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 høydosegruppen (1 500 mg/kg/dag). Den neoplastiske responsen hos mus anses å ha sammenheng med en forverring av spontane patologiske endringer i magen og har liten klinisk betydning.

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Dekstrater (hydrerte)
Silika kolloidal, vannfri
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

750 mg: 2,1 g pulver i doseposer av polyeten tereftalat/aluminium/polyeten laminat.

1 000 mg: 2,8 g pulver i doseposer av polyeten tereftalat/aluminium/polyeten laminat.

Pakningsstørrelse: 90 doseposer (ytteremballasjen inneholder 9 esker med 10 doseposer).

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

750 mg: 11-8238

1 000 mg: 11-8239

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16. april 2014

Dato for siste fornyelse: 19. mars 2014

10. OPPDATERINGSDATO

23.10.2023