

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fosrenol 250 mg tuggtabletter
Fosrenol 500 mg tuggtabletter
Fosrenol 750 mg tuggtabletter
Fosrenol 1 000 mg tuggtabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tuggtablett innehåller lantankarbonathydrat i en mängd motsvarande 250 mg, 500 mg, 750 mg respektive 1 000 mg lantan.

Hjälpämne med känd effekt

250 mg: Tuggtablettarna innehåller också i genomsnitt 533 mg dextrater innehållande glukos.
500 mg: Tuggtablettarna innehåller också i genomsnitt 1 066 mg dextrater innehållande glukos.
750 mg: Tuggtablettarna innehåller också i genomsnitt 1 599 mg dextrater innehållande glukos.
1 000 mg: Tuggtablettarna innehåller också i genomsnitt 2 132 mg dextrater innehållande glukos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tuggtablett

Fosrenol 250 mg: Vita, runda, 13 mm, platta tabletter med fasade kanter, präglade med "S405/250" på ena sidan.
Fosrenol 500 mg: Vita, runda, 18 mm, platta tabletter med fasade kanter, präglade med "S405/500" på ena sidan.
Fosrenol 750 mg: Vita, runda, 20 mm, platta tabletter med fasade kanter, präglade med "S405/750" på ena sidan.
Fosrenol 1 000 mg: Vita, runda, 22 mm, platta tabletter med fasade kanter, präglade med "S405/1000" 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 njursjukdom, vilka inte står på dialys, med serumfosfatnivåer $\geq 1,78$ mmol/l, hos vilka enbart en kost med lågt fosfatinnehåll inte är tillräcklig för att kontrollera fosfatnivåerna.

4.2 Dosering och administreringsätt

Fosrenol är avsett för oral administrering.

Tabletterna måste tuggas sönder 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 uppnåts. 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 att Fosrenol inte metaboleras via levern, 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.

Tarmobstruktion.

4.4 Varningar och försiktighet

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

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

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

Lantanbehandling bör endast ges efter noggrant övervägande, till patienter som är predisponerade för gastrointestinal obstruktion, ileus, subileus och perforation, till exempel de med förändrad gastrointestinal anatomi (t.ex. divertikelsjukdom, peritonit, tidigare gastrointestinal kirurgi, gastrointestinal cancer och gastrointestinal ulceration), hypomotilitetsstörningar (t.ex. förstoppning och diabetesrelaterad gastropares) samt till personer med läkemedel som är kända för att förstärka dessa biverkningar. Hos patienter med pågående tarmobstruktion är behandling med lantan kontraindicerad (se avsnitt 4.3).

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 sönder 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 leverenzymen, 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 hos 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. tetracyklin och doxycyklin är emellertid teoretiskt möjliga, och om dessa medel ska administreras samtidigt rekommenderas ett intervall om 2 timmar mellan intag av dessa medel och Fosrenol.

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

Fosfatbindare (däribland Fosrenol) har visat sig minska absorptionen av levotyroxin. Därför ska substitutionsterapi med sköldkörtelhormon inte tas inom 2 timmar före eller efter behandling med Fosrenol och noggrannare kontroll av TSH-nivåer 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-isoenzymen 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 födselvikt 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 minimeras genom att Fosrenol intas i samband med måltid, och de avtar i allmänhet med tiden vid fortsatt dosering (se avsnitt 4.2).

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

Infektioner och infestationer	
Mindre vanliga	Gastroenterit, laryngit
Blodet och lymfsystemet	
Mindre vanliga	Eosinofili
Endokrina systemet	
Mindre vanliga	Hyperparatyreoidism
Metabolism och nutrition	
Vanliga	Hypokalcemi
Mindre vanliga	Hyperkalcemi, hyperglykemi, hyperfosfateri, hypofosfateri, anorexi, aptitökning

Centrala och perifera nervsystemet	
Mycket vanliga	Huvudvärk
Mindre vanliga	Yrsel, smakförändringar
Öron och balansorgan	
Mindre vanliga	Svindel
Magtarmkanalen	
Mycket vanliga	Buksmärtor, diarré, illamående, kräkningar
Vanliga	Förstoppning, dyspepsi, flatulens
Mindre vanliga	Ileus, subileus, intestinal obstruktion, kolon irriterbar, esofagit, stomatit, lös avföring, matsmältningsbesvär, gastrointestinala störningar (utan närmare specifikation), muntorrhet, tandbesvär, rapningar
Sällsynta	Intestinal perforation
Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanliga	Alopeci, ökad svettning
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Mindre vanliga	Artralgi, myalgi, osteoporos
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Mindre vanliga	Asteni, bröstsmärtor, trötthet, sjukdomskänsla, perifert ödem, smärtor, törst
Undersökningar	
Mindre vanliga	Förhöjda nivåer av aluminium i blodet, förhöjd GGT-nivå, förhöjda levertransaminaser, förhöjt alkaliskt fosfat, viktnedgång
Ingen känd frekvens	Förekomst av läkemedelsrester ¹

¹Se 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 studier förekom allergiska hudreaktioner i alla patientgrupper som fick Fosrenol, placebo eller aktiv komparator med frekvensen mycket vanlig ($\geq 1/10$).

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

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

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 tillväxthämning 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:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats. Den högsta dagliga dosen av lantan som administrerats till friska frivilliga under fas 1-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. Lantankarbonathydrat binder fosfat i födan och är beroende av lantanjonernas höga affinitet till fosfat; jonerna frigörs från karbonatsaltet i magens sura miljö. Olösligt lantanfosfat bildas, vilket minskar absorptionen av fosfat från mag-tarmkanalen.

Totalt 1 130 patienter med kronisk njursvikt som behandlades med underhållshemodialys eller CAPD studerades i två fas II- och två fas III-studier. Tre studier var placebokontrollerade studier (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 enrollerade 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 patienter till lantankarbonat eller placebo som underhållsbehandling. Efter den 4-veckors randomiserade placebokontrollerade fasen steg serumkoncentrationer av fosfat mellan 0,5 och 0,6 mmol/l i placebogruppen, för båda studierna, jämfört med patienter som förblev på lantankarbonatbehandling. 61 % av patienter som fick lantanumkarbonat upprätthöll 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 % som fick lantan och 30 % som fick kalciumkarbonat (tillämpades en princip där avsaknad = misslyckande). Genomsnittlig fosfatnivå sjönk med ett liknande värde i båda behandlingsgrupper.

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

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

Genomsnittliga värden från långtidsstudien 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 µg/kg. Hos patienter som behandlats med lantankarbonat ökade lantankoncentrationen i ben under de första 12 månadernas behandling upp till ett medianvärde på 1 328 µg/kg (intervall 122 till 5 513 µg/kg). Median- och intervallkoncentrationer vid 18 och 24 månader var likvärdiga de vid 12 månader. Medianvärdet vid 54 månader var 4 246 µg/kg (intervall 1 673 till 9 792 µg/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 grupperna.

Pediatrik population

En öppen studie genomfördes för att undersöka effekten och säkerheten för Fosrenol hos barn med hyperfosfatemi och kronisk njursjukdom, vilka stod på dialys. Studien nådde inte den ursprungligt planerade urvalsstorleken som krävs för statistisk "non-inferiority" jämfört med kalciumkarbonat varför endast en beskrivande analys av finala data genomfördes. Sammanlagt 52 patienter i FAS-populationen exponerades för lantankarbonat i delstudie 2b och 3, varav 51 patienter ingick i delstudie 2b och 10 patienter avbröt medan 42 patienter ingick i delstudie 3 och 7 patienter avbröt. Total exponering var 26,4 patientår och observationstiden var 36,8 patientår.

Efter 8 veckors behandling med Fosrenol uppnådde 35 % av försökspersonerna som ingick i den primära analyspopulationen målnivåerna för fosfor i serum enligt Kidney Disease Outcome Quality Initiative (KDOQI) (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, som under kliniska fas 3-studier inte behandlats med lantankarbonathydrat, visade på 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 250-1 000 mg lantan. Ökningen var dock mindre än proportionell, p.g.a. att lösligheten är en begränsande faktor för absorption. Halveringstiden i plasma hos friska personer var 36 timmar.

Medelvärde ($\pm$ sd) 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 människa 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 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 lantankoncentrationen i vävnaderna mellan de olika vävnadstyperna. En relativt hög andel lantan bibehölls i vävnader i mer än 6 månader efter det att

doseringen upphört (median % i skelett ≤ 100 % (råtta) och ≤ 87 % (hund), och i lever ≤ 6 % (råtta) och ≤ 82 % (hund)). Inga biverkningar kunde hänföras till deponering av lantan i vävnader, enligt långtidsstudier på djur med stora orala doser av lantankarbonat (se avsnitt 5.3). (Se avsnitt 5.1 för information om förändringar i lantankoncentrationer i benbiopsier från njurdialyspatienter efter ett års behandling med fosfatbindare som innehöll lantan- kontra fosfatbindare som innehöll kalcium.)

Medelvärde för $C_{\max}$ och AUC_{last} för lantan hos barn (< 12 år) som fick en engångsdos på 500 mg lantankarbonat var cirka en tredjedel av motsvarande värde hos ungdomar (≥ 12 år) som fick 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 utsöndras huvudsakligen via faeces. Endast cirka 0,000031 % av en oral dos utsöndras via urinen hos friska personer (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. En mindre andel utsöndras via njurarna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Lantankarbonathydrat sänkte surhetsgraden i magsäcken i en 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) iaktas. Hos kanin kunde maternell toxicitet med minskat födointag och minskad viktökning iaktas efter administrering av höga doser av lantankarbonathydrat under dräktigheten. Dessutom sågs pre- och post-implantationsförluster och minskad vikt hos ungarna.

Lantankarbonathydrat var inte karcinogent hos råtta eller mus. Hos mus kunde en ökning av magsäcksadenom iaktas 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 lymfknutarna, levern och skelettet (se avsnitt 5.2). Livstidsstudier med friska djur tyder dock inte på att behandling med Fosrenol skulle medföra några risker för människa. Inga särskilda studier avseende immuntoxicitet har genomförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dextrater (hydrerade)

Vattenfri kolloidal kiseldioxid

Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vit, cylinderformad plastburk (HDPE) innehållande en rayonspiral och försluten med barnskyddande skruvlock av polypropen.

Förpackningsstorlek:

250 mg: 90 tuggtabletter.

500 mg: 20, 45 tuggtabletter. Multipelförpackning innehållande 90 (2 x 45) tuggtabletter.

750 mg: 15, 45 tuggtabletter. Multipelförpackning innehållande 90 (6 x 15) tuggtabletter.

1 000 mg: 10, 15 tuggtabletter. Multipelförpackning innehållande 90 (6 x 15) 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

250 mg: 17192

500 mg: 18466

750 mg: 21073

1 000 mg: 21074

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 250 och 500 mg: 19 mars 2004;
750 och 1 000 mg: 29 oktober 2004

Datum för den senaste förnyelsen: 19 mars 2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-02-27