

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Fosrenol 750 mg oralt pulver  
Fosrenol 1 000 mg oralt pulver

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje dospåse innehåller 750 mg lantan (som lantankarbonathydrat).  
Varje dospåse innehåller 1 000 mg lantan (som lantankarbonathydrat).

#### Hjälpämne med känd effekt

Varje dospåse innehåller även 641,7 mg dextrater, som innehåller glukos.  
Varje dospåse innehåller även 855,6 mg dextrater, som innehåller glukos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Oralt pulver

Vitt till benvitt pulver.

### 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 fosfat innehåll inte är tillräcklig för att kontrollera fosfatnivåerna.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

Fosrenol är avsett för oral administrering.

Fosrenol oralt pulver är avsett att blandas med en liten mängd mjuk mat (t.ex. äppelmos eller annat liknande livsmedel) och omedelbart förtäras (inom 15 minuter). Dospåsen får inte öppnas förrän den ska användas. När Fosrenol oralt pulver har blandats med mat får det inte sparas för senare användning. Fosrenol oralt pulver är olösligt och får inte lösas i vätska för administrering.

#### *Vuxna, inklusive äldre patienter (> 65 år)*

Fosrenol ska tas i samband med eller omedelbart efter måltid, med den dagliga dosen fördelat på måltiderna. Patienter bör följa rekommenderade kostföreskrifter för att kontrollera intaget av fosfat och vätska. Fosrenol finns som ett oralt pulver avsett att blandas med mjuk mat för att undvika behov att inta ytterligare vätska. Serumfosfatnivån ska följas upp och dosen av Fosrenol anpassas varannan till var tredje vecka tills en acceptabel serumfosfatnivå uppnåtts, och därefter sker regelbundna kontroller. Dostitrering kan ske med tugtabletter, eftersom dessa finns i ett antal styrkor som möjliggör mindre dosökningar.

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 behandling 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 för 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.

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 leverenzym, men utsöndras troligtvis i galla. Tillstånd som leder till en markant minskning av gallflödet kan vara förknippade med 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 eller farmakokinetiken för lantan av samtidig administrering av citrat.

Serumnivåer av de fettlösliga vitaminerna A, D, E och K påverkades inte av administrering 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 låg potential att påverka absorptionen av dessa läkemedel.

Interaktioner med läkemedel som t.ex. tetracyklin och doxycyklin är dock teoretiskt möjliga och om dessa substanser 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 som engångsdos i en studie 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 substitutionsbehandling 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 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 eller 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 ökad. Fosrenol rekommenderas inte under graviditet.

### Amning

Det är okänt om lantan utsöndras i bröstmjolk. Utsöndringen 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

Lantankarbonats säkerhet vid användning hos patienter har undersökts i ett antal kliniska studier. 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).

|                                           |                                                                                                                                               |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <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, anorexi, aptitökning                                                               |
| <b>Centrala och perifera nervsystemet</b> |                                                                                                                                               |
| Mycket vanliga                            | Huvudvärk                                                                                                                                     |
| Mindre vanliga                            | Yrsel, smakförändringar                                                                                                                       |
| <b>Öron och balansorgan</b>               |                                                                                                                                               |
| Mindre vanliga                            | Svindel                                                                                                                                       |
| <b>Magtarmkanalen*</b>                    |                                                                                                                                               |
| Mycket vanliga                            | Buksmärtor, diarré, illamående, kräkningar                                                                                                    |
| Vanliga                                   | Förstoppning, dyspepsi, flatulens                                                                                                             |
| Mindre vanliga                            | Ileus, subileus, intestinal obstruktion, kolon irriterad, 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

\*I en klinisk prövning på friska försökspersoner var förekomsten av gastrointestinala biverkningar högre efter administrering av Fosrenol oralt pulver (13 försökspersoner, 18,3 %) än efter administrering av Fosrenol tugtabletter (4 försökspersoner, 6,6 %).

#### Erfarenhet efter marknadsintroduktion

Vid användning av Fosrenol efter godkännandet har fall av allergiska hudreaktioner (inklusive hudutslag, urtikaria och klåda) rapporterats, vilka visar 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 ( $\geq 1/10$ ).

Även om det har rapporterats ytterligare ett antal isolerade reaktioner, anses inga av dessa reaktioner vara oväntade i denna patientpopulation.

Övergående förändringar av QT-intervallen har observerats, men dessa var inte förknippade med någon ökning av hjärtrelaterade biverkningar.

#### Pediatrisk population

Frekvens, typ och svårighetsgrad av biverkningar hos barn har inte fastställts fullt ut. I synnerhet finns en osäkerhet avseende ackumulering i ben och risk för tillväxstörning 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](http://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 I-studier var 4 718 mg i 3 dagar. Biverkningarna var lindriga till måttliga och omfattade 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. Lantankarbonathydrats aktivitet som fosfatbindare beror på lantanjonernas höga affinitet till fosfat i kosten. Jonerna frisätts från karbonatsaltet i den sura miljön i magsäcken. Olösligt lantanfosfat bildas, vilket minskar absorptionen av fosfat från mag-tarmkanalen.

Hos friska försökspersoner administrerades Fosrenol 3 gånger dagligen i 3 dagar som oralt pulver eller tuggtabletter. Fosrenol oralt pulver visade sig vara farmakodynamiskt ekvivalent med Fosrenol tuggtabletter, baserat på fosfatutsöndring i urin.

#### *Information från studier med tuggtabletter*

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 omfattade kalciumkarbonat som aktiv komparator. Under dessa studier fick 1 016 patienter lantankarbonat, 267 fick kalciumkarbonat och 176 fick placebo.

Två placebokontrollerade, randomiserade studier rekryterade 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 randomiserade, placebokontrollerade 4-veckorsfasen steg serumkoncentrationerna av fosfat mellan 0,5 och 0,6 mmol/l i placebogruppen i båda studierna, jämfört med patienter som stod kvar på lantankarbonatbehandling. Det var 61 % av de patienter som fick lantankarbonat som upprätthöll sitt svar, jämfört med 23 % av dem som fick placebo.

Studien med aktiv komparator visade att serumfosfatnivåerna i slutet av den 5 veckor långa titreringsperioden hade sänkts till målnivån 1,8 mmol/l hos 51 % i lantangruppen jämfört med 57 % i kalciumkarbonatgruppen. Vid vecka 25 var procentandelen randomiserade patienter som visade kontrollerade serumfosfatnivåer likartad i de två behandlingsgrupperna, 29 % som fick lantan och 30 % som fick kalciumkarbonat (vid användning av en princip där avsaknad = misslyckande). Genomsnittliga fosfatnivåer sjönk med liknande värde i båda behandlingsgrupperna.

Ytterligare långsiktiga förlängningsstudier har visat upprätthållande av fosfatreduktion hos vissa patienter efter fortsatt administrering av lantankarbonat i minst 2 år.

Hyperkalcemi rapporterades hos 0,4 % av de patienter som fick Fosrenol jämfört med 20,2 % av dem som fick kalciumbaserade bindare i jämförande studier. PTH-koncentrationerna i serum kan variera beroende på patientens serumkalcium-, serumfosfat- och vitamin D-status. Fosrenol har inte visat sig ha några direkta effekter på PTH-koncentrationerna i serum.

I de långsiktiga studierna på benvävnad observerades i genomsnittliga data en tendens till stigande lantankoncentrationer i benvävnad med tiden i kontrollpopulationen. Vid 24 månader hade medianvärdet stigit från ett utgångsvärde på 53 µg/kg. Hos patienter som behandlades med lantankarbonat ökade lantankoncentrationen i benvävnad under de första 12 månadernas behandling upp till ett medianvärde på 1 328 µg/kg (spridning 122 till 5 513 µg/kg). Mediankoncentrationer och spridningar vid 18 och 24 månader var liknade dem vid 12 månader. Medianvärdet vid 54 månader var 4 246 µg/kg (spridning 1 673 till 9 792 µg/kg).

Parade benbiopsier (vid studiestart och efter ett eller två år) hos patienter som randomiserats till antingen Fosrenol eller kalciumkarbonat i en studie och hos patienter som randomiserats till antingen Fosrenol eller alternativ behandling i en andra studie visade inga skillnader i utvecklingen av mineraliseringsdefekter mellan grupperna.

### Pediatriisk 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 lumen i magsäcken och övre tunntarmen är Fosrenols terapeutiska effekt inte beroende av lantannivåer i plasma.

Lantan finns i miljön. Mätning 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

Hos friska försökspersoner som fick Fosrenol 3 gånger dagligen i 3 dagar som oralt pulver eller tuggtabletter var den systemiska exponeringen för lantan (baserat på  $AUC_{0-48}$  och  $C_{max}$ ) ungefär 30 % högre och varierade mer efter administrering av Fosrenol oralt pulver än efter Fosrenol tuggtabletter. Jämfört med data för tuggtablett (se nedan) överensstämmer den systemiska exponeringen efter oralt pulver fortfarande med en absolut biotillgänglighet på  $< 0,002$  %.

Lantan absorberades långsamt hos barn och ungdomar med hyperfosfatemi och kronisk njursjukdom, vilka stod på dialys och fick oralt pulver på morgonen efter frukost.  $T_{max}$  inträffade vanligen inom 3 till 8 timmar efter administrering, men så sent som 12 till 24 timmar efter en engångsdos. Den farmakokinetiska profilen för lantan hos pediatrika patienter uppvisade en hög grad av variabilitet med en variationskoefficient (CV) för  $C_{max}$  och AUC för lantan som var större än 100 %. Värdet för  $t_{1/2}$  för lantan kunde inte beräknas för alla försökspersoner, men medelvärde för  $t_{1/2}$  var cirka 19 timmar (intervall 5 till 35 timmar).

### *Information från studier med tuggtabletter*

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 orala engångsdoser på 250 till 1 000 mg lantan, men ökningen var mindre än proportionell, på grund av att lösligheten är en begränsande faktor för absorption. Den skenbara elimineringshalveringstiden i plasma hos friska försökspersoner var 36 timmar.

Hos patienter som fick njurdialys och behandlades i 10 dagar med 1 000 mg lantan 3 gånger dagligen var den genomsnittliga ( $\pm$  sd) maxkoncentrationen i plasma  $1,06 (\pm 1,04)$  ng/ml och genomsnittlig  $AUC_{last}$  var  $31,1 (\pm 40,5)$  ng·tim./ml. Regelbunden övervakning av nivåerna i blodet hos 1 707 patienter som fick njurdialys och tog lantankarbonathydrat i upp till 2 år visade inte någon ökning av lantankoncentrationerna 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 administrerat 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-tarmkanal, inklusive de mesenteriska lymfknutorna. I långtidsstudier på djur ökade lantankoncentrationerna över tiden i flera vävnader, däribland mag-tarmkanalen, benvävnad och lever, till nivåer som var flera gånger högre än plasmanivåerna. En skenbar steady state-nivå av lantan uppnåddes i vissa vävnader (t.ex. levern), medan nivåerna i mag-tarmkanalen ökade med behandlingslängden. Förändringar i lantannivåerna i vävnad efter avbruten behandling varierade mellan vävnaderna. En relativt hög andel lantan stannade kvar i vävnaderna i mer än 6 månader efter att doseringen upphört (median % i benvävnad  $\leq 100$  % (råtta) och  $\leq 87$  % (hund), och i lever  $\leq 6$  % (råtta) och  $\leq 82$  % (hund)). Inga biverkningar var förknippade med den vävnadsdeposition av lantan som observerades i långtidsstudier på djur med höga orala doser av lantankarbonathydrat (se avsnitt 5.3). (Se avsnitt 5.1 för information om förändringar i lantankoncentrationer i benvävnadsbiopsier från patienter som fick njurdialys efter ett års behandling med lantaninnehållande fosfatbindare jämfört med kalciuminnehållande fosfatbindare.)

Medelvärde för  $C_{\max}$  och  $AUC_{\text{last}}$  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  $AUC_{\text{last}}$  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 i feces och endast omkring 0,000031 % av en oral dos utsöndras via urinen hos friska försökspersoner (njurclearance ungefär 1 ml/min, vilket utgör < 2 % av total plasmaclearance).

Efter intravenös administrering till djur utsöndras lantan huvudsakligen i feces (74 % av dosen), både via gallan och genom direkt transport över tarmväggen. En mindre andel utsöndrades via njurarna.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

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

Lantankarbonathydrat reducerade surhetsgraden i magsäcken hos råtta i en säkerhetsfarmakologisk studie.

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 som fick höga dagliga doser av lantankarbonathydrat under dräktigheten observerades maternell toxicitet med minskat födointag och minskad viktökning, ökade pre- och postimplantationsförluster och minskad vikt hos ungarna.

Lantankarbonathydrat var inte karcinogent hos mus eller råtta. Hos mus sågs en ökning av glandulära adenom i magsäcken 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 deposition av lantan i vävnader, främst mag-tarmkanalen, mesenteriska lymfknotor, lever och benvävnad (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**

750 mg: 2,1 g oralt pulver i dospåsar av polyetentereftalat/aluminium/polyetenlaminat.  
1 000 mg: 2,8 g oralt pulver i dospåsar av polyetentereftalat/aluminium/polyetenlaminat.

Förpackningsstorlek: 90 dospåsar (ytterkartongen innehåller 9 kartonger med 10 dospåsar).

### **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**

45908  
45909

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 30 augusti 2012  
Datum för den senaste förnyelsen: 19 mars 2014

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2025-02-27