

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Fosrenol 500 mg žuvacie tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá žuvacia tableta obsahuje hydrát uhličitanu lantanitého, čo zodpovedá 500 mg lantánu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Žuvacie tablety v priemere obsahujú 1 066 mg dextrátov s obsahom glukózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Žuvacia tableta.

Biele okrúhle, 18mm, ploché tablety so skosenými hranami na jednej strane s vyrazeným „S405/500“.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Fosrenol je indikovaný dospelým pacientom ako látka viažuca fosfát, ktorá sa používa na kontrolu hyperfosfatémie pri chronickom zlyhaní obličiek u pacientov na hemodialýze alebo na nepretržitej ambulantnej peritoneálnej dialýze (CAPD). Fosrenol je indikovaný aj dospelým pacientom s chronickou poruchou obličky, ktorí nie sú na dialýze, so sérovými hladinami fosfátov $\geq 1,78$ mmol/l, u ktorých nízko fosfátová diéta samotná nie je dostatočná z hľadiska kontroly sérových hladín fosfátov.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Fosrenol sa podáva perorálne.

Tablety sa musia požiť a neprehĺtať celé. Tablety sa môžu rozdrviť na uľahčenie žuvania. U pacientov, ktorí majú ťažkosti so žuvaním tabliet, sa môže použiť Fosrenol perorálny prášok (pozri časť 4.4).

Dospelí, vrátane starších osôb (>65 rokov)

Fosrenol sa má užívať s jedlom alebo okamžite po jedle s dennou dávkou rozdelenou medzi jedlá. Pacienti majú dodržiavať odporúčanú diétu, aby sa kontroloval príjem fosfátov a tekutín. Fosrenol je dostupný ako žuvacia tableta, preto sa možno vyhnúť ďalšiemu príjmu tekutín. Majú sa kontrolovať hladiny fosfátu v sére a každé 2 - 3 týždne sa má titrovať dávka Fosrenolu, až kým sa nedosiahnu akceptovateľné hladiny fosfátu v sére a potom ich pravidelne sledovať.

Kontrola hladiny fosfátov v sére sa preukázala pri dávkach začínajúcich od 750 mg denne. Maximálna dávka testovaná v klinických skúšaníach na limitovanom počte pacientov je 3 750 mg. Pacienti, ktorí odpovedajú na liečbu lantánom, zvyčajne dosahujú prijateľné hladiny fosfátov v sére pri dávkach 1 500 –3 000 mg lantánu denne.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Fosrenolu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli stanovené (pozri časť 4.8 a 5.1). V súčasnosti dostupné údaje sú popísané v častiach 5.1 a 5.2, nemožno však urobiť žiadne odporúčanie týkajúce sa dávkovania.

Porucha funkcie pečene

Vplyv poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku Fosrenolu nebol posúdený. Vzhľadom na mechanizmus jeho účinku a to, že metabolizmus neprebíha v pečeni, sa dávky pri poruche funkcie pečene nemajú meniť, ale títo pacienti majú byť pozorne sledovaní (pozri časti 4.4 a 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Hypofosfatémia.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

V štúdiách na zvieratách sa po použití Fosrenolu zistilo ukladanie lantánu v tkanivách. V 105 biopsiách kostí pacientov liečených Fosrenolom, u niektorých až do 4,5 roka, sa časom zistili stúpajúce hladiny lantánu (pozri časť 5.1). Boli hlásené prípady ukladania lantánu do gastrointestinálnej sliznice najmä po dlhodobom používaní. Ukladanie lantánu v gastroduodenálnej sliznici sa endoskopicky demonštruje ako belavé lézie rôznych veľkostí a tvarov. V gastroduodenálnej sliznici s ukladáním lantánu boli tiež identifikované rôzne patologické znaky, ako je chronický alebo aktívny zápal, atrofia žliaz, regeneračné zmeny, foveolárna hyperplázia, intestinálna metaplázia a neoplázia.

Používanie Fosrenolu v klinických štúdiách dlhších ako 2 roky je v súčasnosti obmedzené. Liečba dobrovoľníkov Fosrenolom po dobu do 6 rokov však nepreukázala zmenu prínosu/rizika v profile.

V súvislosti s lantánom boli hlásené prípady gastrointestinálnej obštrukcie, ileusu, subileusu a perforácie v gastrointestinálnom trakte, z ktorých niektoré vyžadovali operačnú liečbu alebo hospitalizáciu (pozri časť 4.8).

Liečba lantánom u pacientov s predispozíciou na gastrointestinálnu obštrukciu, ileus, subileus a perforáciu; napr. u tých so zmenenou anatómiou gastrointestinálneho traktu (napr. divertikulitída, peritonitída, anamnéza operácie gastrointestinálneho traktu, nádorového ochorenia a ulcerácie gastrointestinálneho traktu), poruchy spojené so zníženou motilitou (napr. zápcha, diabetická gastroparéza). a u pacientov užívajúcich lieky, o ktorých je známe, že zosilňujú tieto účinky by sa mala používať len po dôkladnom zvážení

Pre všetky uvedené skupiny majú byť lekári a pacienti ostražití ohľadom prejavov a príznakov gastrointestinálnych porúch, obzvlášť zápchy a bolesti/distenzie brucha, ktoré môžu naznačovať črevnú obštrukciu, ileus alebo subileus počas liečby s uhličitanom lantanitým.

U pacientov, u ktorých sa vyvinie závažná zápcha alebo iné závažné gastrointestinálne prejavy alebo príznaky sa odporúča vysadiť uhličitan lantanitý bez ohľadu na predispozičné faktory.

Pacienti s akútnym peptickým vredom, ulceróznou kolitídou, Crohnovou chorobou a obštrukciou čriev neboli zahrnutí do klinických skúšaní s Fosrenolom.

Fosrenol tablety sa musia úplne požiť a nie prehltnúť vcelku (pozri časť 4.2) V súvislosti s nepožúvanými alebo nedostatočne požúvanými tabletami Fosrenolu boli hlásené závažné gastrointestinálne komplikácie.

U pacientov s renálnou insuficienciou sa môže vyvinúť hypokalcémia. Fosrenol neobsahuje kalcium. Hladiny kalcia v sére sa preto v tejto skupine pacientov majú kontrolovať v pravidelných časových intervaloch a majú sa podávať vhodné doplnky.

Lantán nie je metabolizovaný enzýmami pečene, ale s najväčšou pravdepodobnosťou sa vylučuje do žlče. Pri spomalení prietoku žlče môže dôjsť aj k postupne nižšej eliminácii lantánu, čo môže viesť k vyšším hladinám v plazme a k zvýšenému ukladaniu lantánu v tkanivách (pozri časti 5.2 a 5.3). Keďže pečeň je hlavným orgánom eliminácie absorbovaného lantánu, odporúča sa monitorovanie funkčných testov pečene.

Ak sa u pacienta rozvinie hypofosfatémia, podávanie Fosrenolu sa má prerušiť.

Röntgenové vyšetrenie brucha u pacientov užívajúcich uhličitan lantanitý môže mať vzhľad typický pre kontrastnú látku.

Pacienti so zriedkavou glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

4.5 Liekové a iné interakcie

Hydrát uhličitanu lantanitého môže zvyšovať žalúdočné pH. Odporúča sa, aby sa zlúčeniny, o ktorých je známe, že interagujú s antacidami, neužívali v priebehu 2 hodín po podaní Fosrenolu (t.j. chlorokvín, hydroxychlorokvín a ketokonazol).

U zdravých jedincov nebola absorpcia a farmakokinetika lantánu ovplyvnená súbežným podávaním citrátu.

Sérové hladiny v tukoch rozpustných vitamínov A, D, E a K neboli v klinických štúdiách ovplyvnené podávaním Fosrenolu.

Štúdie s ľudskými dobrovoľníkmi dokázali, že súbežné podávanie Fosrenolu s digoxínom, warfarínom alebo metoprololom nevyvoláva klinicky významné zmeny farmakokinetického profilu týchto liekov.

V simulovanej žalúdočnej šťave hydrát uhličitanu lantanitého netvoril nerozpustné komplexy s warfarínom, digoxínom, furosemidom, fenytoínom, metoprololom alebo enalaprilom, čo naznačuje nízky potenciál ovplyvnenia absorpcie týchto liekov.

Teoreticky sú však možné interakcie s liekmi, ako je tetracyklín a doxycyklín a ak sa tieto zlúčeniny súbežne podávajú, odporúča sa, aby sa neužívali menej ako 2 hodiny pred a po užití Fosrenolu.

U zdravých dobrovoľníkov v skúšaní s jednorazovou dávkou sa biologická dostupnosť perorálneho ciprofloxacínu po užití spolu s Fosrenolom znížila približne o 50 %. Odporúča sa užívať perorálne floxacínové prípravky najmenej 2 hodiny pred alebo 4 hodiny po užití Fosrenolu.

Bolo zistené, že lieky viažuce fosfáty (vrátane Fosrenolu) znižujú absorpciu levotyroxínu. Z tohto dôvodu sa náhrady tyroidného hormónu nesmú užívať do 2 hodín po užití Fosrenolu a odporúča sa častejšie monitorovať hladiny TSH hormónu u pacientov, ktorí užívajú oba lieky.

Hydrát uhličitanu lantanitého nie je substrátom pre cytochróm P450 a významne neinhibuje aktivity izoenzýmov CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9 alebo CYP2C19 hlavného humánneho cytochrómu P450 *in vitro*.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití Fosrenolu u gravidných žien.

Jedna štúdia na potkanoch preukázala reprodukčnú fetotoxicitu (oneskorené otváranie očí a pohlavné dozrievanie) a zníženú hmotnosť mláďat pri vysokých dávkach (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko pre ľudí. Fosrenol sa neodporúča užívať počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa lantán vylučuje do ľudského mlieka. Vylučovanie lantánu do mlieka sa u zvierat neskúmalo. Je potrebné zvážiť rozhodnutie, či má matka pokračovať v dojčení alebo ho prerušiť, alebo či sa má pokračovať alebo prerušiť liečba Fosrenolom. Pri tomto rozhodovaní sa má zvážiť potenciálny prínos dojčenia pre dieťa a potenciálny prínos liečby Fosrenolom pre matku.

Fertilita

Nie sú k dispozícii údaje o účinkoch uhličitanu lantanitého na fertilitu u ľudí. Uhličitan lantanitý nemal žiadne nežiaduce účinky na fertilitu v toxikologických štúdiách na potkanoch.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Fosrenol môže vyvolať nevoľnosť a závrat, ktoré môžu mať vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi liekovými reakciami, s výnimkou bolesti hlavy a alergických kožných reakcií, sú gastrointestinálneho pôvodu, tieto sa minimalizovali užívaním Fosrenolu s jedlom a spravidla časom ustúpili pri pokračovaní podávania (pozri časť 4.2).

Nasledujúca konvencia bola použitá na stanovenie frekvencie nežiaducich účinkov: Veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

Infekcie a nákazy	
Menej časté	Gastroenteritída, laryngitída
Poruchy krvi a lymfatického systému	
Menej časté	Eozinofília
Poruchy endokrinného systému	
Menej časté	Hyperparatyreoidizmus
Poruchy metabolizmu a výživy	
Časté	Hypokalcémia
Menej časté	Hyperkalcémia, hyperglykémia, hyperfosfatémia, hypofosfatémia, anorexia, zvýšená chuť do jedla
Poruchy nervového systému	
Veľmi časté	Bolesť hlavy
Menej časté	Závrat, zmena chuti
Poruchy ucha a labyrintu	
Menej časté	Vertigo
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
Veľmi časté	Bolesť brucha, hnačka, nauzea, vracanie
Časté	Zápcha, dyspepsia, plynatosť
Menej časté	Ileus, subileus, intestinálna obštrukcia, syndróm dráždivého čreva, ezofagitída, stomatitída, riedka stolica, tráviace ťažkosti, gastrointestinálne poruchy (bližšie neurčené), suchosť v ústach, ochorenia zubov, grganie
Zriedkavé	Intestinálna perforácia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
Menej časté	Alopécia, zvýšené potenie

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
Menej časté	Artralgia, myalgia, osteoporóza
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
Menej časté	Asténia, bolesť na hrudi, únava, nevoľnosť, periférny edém, bolesť, smäd
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	
Menej časté	Zvýšená hladina hliníka v krvi, zvýšenie GGT, zvýšené pečeňové transaminázy, zvýšená alkalická fosfatáza, pokles telesnej hmotnosti.
Neznáme	Prítomnosť zvyškov lieku ¹

¹ Pozor varovanie o ukladaní lantánu v gastrointestinálnej sliznici v časti 4.4

Skúsenosti po uvedení lieku na trh: Počas používania Fosrenolu po jeho schválení boli hlásené prípady alergických kožných reakcií (vrátane kožnej vyrážky, žihľavky, svrbenia) v tesnej časovej súvislosti s liečbou uhličitanom lantanitým. V klinických skúšaní boli v skupine, ktorá dostávala Fosrenol aj v skupine, ktorá dostávala placebo/aktívny komparátor, zaznamenané kožné alergické reakcie s frekvenciou veľmi časté ($\geq 1/10$).

Hoci sa hlásilo množstvo ďalších jednotlivých reakcií, žiadna z týchto reakcií sa v tejto populácii pacientov nepokladala za neočakávanú.

Pozorovali sa prechodné zmeny QT, ktoré však nesúviseli so zvýšením nežiaducich srdcových udalostí.

Pediatrická populácia

Frekvencia, typ a závažnosť nežiaducich účinkov u detí neboli úplne stanovené. Najmä nejasnosť s hromadením v kostiach a rizikom spomalenia rastu u detí.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Nebol hlásený žiaden prípad predávkovania. Najvyššia denná dávka lantánu podaná zdravým dobrovoľníkom počas fázy I klinických skúšaní bola 4718 mg, ktorá sa podávala počas 3 dní. Pozorované nežiaduce udalosti boli mierneho až stredne závažného charakteru a zahŕňali nevoľnosť a bolesť hlavy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Všetky ostatné liečivá, Liečivá na liečbu hyperkalémie a hyperfosfatémie. ATC kód: V03AE03.

Fosrenol obsahuje hydrát uhličitanu lantanitého. Aktivita hydrátu uhličitanu lantanitého ako viazača fosfátu je závislá od vysokej afinity lantanových iónov, ktoré sa uvoľňujú zo soli uhličitanu v kyslom prostredí žalúdka a viaže sa s fosfátmi zo stravy. Vzniká nerozpustný fosforečnan lantanitý, ktorý znižuje absorpciu fosfátu z gastrointestinálneho traktu.

Celkom 1 130 pacientov s chronickým zlyhaním obličiek liečených udržiavacou hemodialýzou alebo CAPD sa študovalo v dvoch fázach II a v dvoch fázach III klinických skúšaní. Tri skúšania boli placebom

kontrolované (1 s pevnými dávkami a 2 s titrovanými dávkami) a jedna zahŕňala uhličitan vápenatý ako aktívne porovnateľný liek. Počas týchto klinických skúšaní užívalo 1 016 pacientov uhličitan lantanitý, 267 užívalo uhličitan vápenatý a 176 pacientov užívalo placebo.

Do 2 randomizovaných placebom kontrolovaných skúšaní vstúpili dialyzovaní pacienti po prečistení organizmu od predchádzajúcich viazačov fosfátov. Po titracii uhličitanu lantanitého, pri ktorom sa dosiahli sérové hladiny fosfátu 1,3 až 1,8 mmol/l v jednom skúšaní (dávky až do 2 250 mg/denne) alebo $\leq 1,8$ mmol/l v druhom skúšaní (dávky až do 3 000 mg/denne), boli pacienti randomizovaní do udržiavacej liečby s uhličitanom lantanitým alebo s placebom. Po 4 týždňoch placebom kontrolovanej randomizovanej fázy sa zvýšila v oboch skúšaní v skupine s placebom hladina sérového fosfátu o 0,5 až 0,6 mmol/l oproti pacientom, ktorí pokračovali v liečbe s uhličitanom lantanitým.

U 61 % pacientov liečených uhličitanom lantanitým sa udržala odpoveď v porovnaní s 23 % pacientmi, ktorým sa podávalo placebo.

Štúdia s aktívnym porovnateľným liekom potvrdilo, že hladiny fosfátu v sére sa znížili na cieľové hladiny 1,8 mmol/l na konci 5-týždňového titračného obdobia u 51 % pacientov v lantanovej skupine v porovnaní s 57 % pacientmi v skupine s uhličitanom vápenatým. V 25. týždni liečby bolo percento randomizovaných pacientov, ktorí dosahovali cieľové kontrolované hladiny fosfátu podobné u oboch skupín, 29 % v lantanovej skupine a 30 % v skupine s uhličitanom vápenatým (za použitia prístupu chýbanie = zlyhanie). Priemerné hladiny sérového fosfátu boli v oboch liečebných skupinách znížené o podobné hodnoty.

Ďalšie dlhodobé predĺžené klinické skúšania ukázali udržanie znížených hladín fosfátu u niektorých pacientov pri následnom nepretržitom podávaní uhličitanu lantanitého aspoň 2 roky.

V porovnávacích klinických skúšaní bola hyperkalcémia hlásená u 0,4 % pacientov s Fosrenolom v porovnaní s 20,2 % pacientmi, ktorí dostávali látky viažucimi vápnik. Koncentrácie PTH v sére môžu kolísat v závislosti od stavu vápnika, fosfátu a vitamínu D v sére pacienta. U Fosrenolu sa nepreukázali žiadne priame účinky na sérové koncentrácie PTH.

V dlhodobých klinických skúšaní zameraných na kosti sa v kontrolnej populácii časom pozorovala tendencia zvyšovania koncentrácií lantanu v kostiach od priemerných údajov, medián zvýšenia bol trojnásobný v porovnaní s východiskovými hodnotami 53 $\mu\text{g/kg}$ počas 24 mesiacov. U pacientov liečených uhličitanom lantanitým sa koncentrácia lantanu v kostiach zvýšila v priebehu prvých 12 mesiacov liečby uhličitanom lantanitým až na medián 1 328 $\mu\text{g/kg}$ (rozsah 122 – 5 513 $\mu\text{g/kg}$). Medián a rozsah koncentrácií za 18 a 24 mesiacov boli podobné ako pri 12 mesiacoch. Medián za 54 mesiacov bol 4 246 $\mu\text{g/kg}$ (rozsah 1 673 – 9 792 $\mu\text{g/kg}$).

Spárované biopsie kostí (na začiatku a po jednom alebo dvoch rokoch) u pacientov randomizovaných buď na Fosrenol alebo uhličitan vápenatý v jednom skúšaní a u pacientov randomizovaných buď na Fosrenol alebo alternatívnu liečbu v druhom skúšaní, nepreukázali medzi skupinami žiadne rozdiely vo vývoji defektov mineralizácie.

Pediatrická populácia

Uskutočnila sa otvorená štúdia, ktorá skúmala účinnosť a bezpečnosť Fosrenolu u hyperfosfatemických pediatrických pacientov s chronickým ochorením obličiek na dialýze. Táto štúdia nedosiahla pôvodne plánovanú veľkosť vzorky potrebnú na štatistické porovnanie non-inferiority s uhličitanom vápenatým, preto sa vykonala len deskriptívna analýza na finálnych údajoch. Medzi 52 pacientmi v populácii FAS, ktorí boli vystavení uhličitanu lantanitému v častiach 2b a 3 kombinovane. Bolo 51 zapísaných a 10 ukončených v časti 2b; 42 pacientov zaradených a 7 prerušených v časti 3; celková expozícia bola 26,8 pacientorokov; a doba pozorovania bola 36,8 pacientorokov.

Po 8 týždňoch liečby Fosrenolom 35% pacientov zahrnutých v primárnej analýze populácie dosiahlo (Iniciatíva kvality výsledkov pri ochoreniach obličiek – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative - KDOQI) stanovené cieľové hladiny fosforu v sére (t.j. $< 1,94$ mmol/l vo veku < 12 rokov; $< 1,78$ mmol/l vo veku medzi 12 a 18 rokmi).

V tejto štúdii sa nezistili žiadne nové významné bezpečnostné problémy s uhličitanom lantanitým u pediatrických pacientov s chronickým ochorením obličiek, ktorí boli na dialýze, ktorým sa podávala priemerná denná dávka 1 705 mg (medián 1 500 mg).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Keďže k väzbe medzi lantanom a fosforom z potravy dochádza v lúmene žalúdka a hornej časti tenkého čreva, terapeutická účinnosť Fosrenolu nezávisí od hladín lantánu v plazme.

Lantán je prítomný v životnom prostredí. Meranie základných hladín u pacientov s chronickým zlyhaním obličiek neliečených hydrátom uhličitanu lantanitého počas fázy III klinických skúšaní ukázalo koncentrácie od < 0,05 do 0,90 ng/ml v plazme a od < 0,006 do 1,0 µg/g vo vzorkách biopsie kostí.

Absorpcia

Hydrát uhličitanu lantanitého má nízku rozpustnosť vo vode (<0,01 mg/ml pri pH 7,5) a minimálne sa absorbuje po perorálnom podávaní. Absolútna perorálna biologická dostupnosť sa u ľudí odhaduje na <0,002 %.

U zdravých jedincov sa AUC a $C_{\max}$ v plazme zvýšili v závislosti od dávky, ale menej ako v pomernom stupni po jednorazovej perorálnej dávke 250 až 1 000 mg lantánu, čo zodpovedalo absorpcii obmedzenej rozpustnosťou. Zjavný polčas plazmatickej eliminácie u zdravých jedincov bol 36 hodín.

U pacientov na renálnej dialýze, ktorí užívali 10 dní 1 000 mg lantánu 3-krát denne bola priemerná ($\pm$ sd) maximálna koncentrácia v plazme 1,06 ($\pm$ 1,04) ng/ml a priemerné AUC_{last} bolo 31,1 ($\pm$ 40,5) ng.h/ml. Pravidelné sledovanie krvnej hladiny u 1707 pacientov na renálnej dialýze, ktorí užívali hydrát uhličitanu lantanitého až do 2 rokov, nepreukázalo počas tohto obdobia žiadne zvýšenie plazmatických koncentrácií lantánu.

Distribúcia

Po opakovanom perorálnom podávaní hydrátu uhličitanu lantanitého sa lantán nekumuluje v plazme pacientov ani zvierat. Malé množstvo perorálne podaného absorbovaného lantánu sa silne viaže na plazmatické bielkoviny (> 99,7 %) a v štúdiách na zvieratách bol široko distribuovaný do systémových tkanív, predovšetkým do kostí, pečene a gastrointestinálneho traktu, vrátane mezenterických lymfatických uzlín. V dlhodobých štúdiách na zvieratách sa koncentrácie lantánu vo viacerých tkanivách, vrátane gastrointestinálneho traktu, kostí a pečene časom zvýšili na hladiny rádovo vyššie ako boli v plazme. Zjavná rovnovážna hladina lantánu sa dosiahla v niektorých tkanivách, napr. v pečeni, zatiaľ čo hladiny v gastrointestinálnom trakte sa zvyšovali s dĺžkou liečby. Zmeny hladín lantánu v tkanivách sa po vysadení liečby medzi tkanivami líšili. Relatívne vysoký podiel lantánu sa udržal v tkanivách dlhšie ako 6 mesiacov po ukončení dávkovania (medián % udržaný v kostiach $\leq$ 100 % (potkan) a $\leq$ 87 % (pes), a v pečeni $\leq$ 6 % (potkan) a $\leq$ 82 % (pes). S ukladaním lantánu v tkanivách sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky pri dlhodobých štúdiách na zvieratách s vysokými perorálnymi dávkami uhličitanu lantanitého (pozri časť 5.3) (Pozri časť 5.1 o informácii týkajúcej sa zmien koncentrácií lantánu v biopsiách kostí odobratých od pacientov na renálnej dialýze po jednom roku liečby s obsahom lantánu oproti fosfátovým viazačom obsahujúcich vápnik).

Priemerná hodnota $C_{\max}$ a AUC_{last} lantánu u detí (<12 rokov), ktoré dostávali jednorazovú dávku 500 mg uhličitanu lantanitého, bola približne tretinová v porovnaní s hodnotami u dospievajúcich ($\geq$ 12 rokov), ktorí dostávali 1000 mg uhličitanu lantanitého (priemerná hodnota $C_{\max}$ 0,214 ng/ml oproti 0,646 ng/ml a priemerná AUC_{last} 2,57 ng.h/ml oproti 8,31 ng.h/ml, v uvedenom poradí).

Biotransformácia

Lantán sa nemetabolizuje.

Neboli vykonané klinické skúšania u pacientov, ktorí mali chronické zlyhanie obličiek a zároveň poruchu funkcie pečene. U pacientov s existujúcimi poruchami pečene v čase vstupu do fázy III klinických skúšaní, sa nezistil dôkaz o zvýšenej expozícii lantánu v plazme alebo zhoršení funkcie pečene po liečbe Fosrenolom v období až do 2 rokov.

Eliminácia

U zdravých jedincov sa lantán vylučuje hlavne stolicou a iba približne 0,000031 % perorálnej dávky sa vylučuje močom (renálny klírens je približne 1 ml/min, čo predstavuje < 2 % celkového plazmatického klírnsu).

Po intravenóznom podaní zvieratám sa lantán vylučuje hlavne stolicou (74 % dávky), spoločne prostredníctvom žlče a priamym prestupom cez stenu čreva. Renálna exkrécia bola nepodstatná.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje získané na základe obvyklých farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní, fertility a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

Hydrát uhličitanu lantanitého znížil žalúdočnú kyslosť u potkanov v štúdií farmakologickej bezpečnosti.

U potkanov, ktorým sa podávali vysoké dávky hydrátu uhličitanu lantanitého od 6. dňa gravidity do 20. dňa po pôrode, sa nezistili žiadne účinky na matku, ale sa zistila znížená hmotnosť mláďat a oneskorenie v niektorých vývojových markeroch (otváranie očí a vagíny). U králikov, ktorým sa podávali vysoké denné dávky hydrátu uhličitanu lantanitého počas gravidity, sa zistila toxicita pre matku so zníženým príjmom potravy matky a zvýšením telesnej hmotnosti, zvýšením predimplantačných a poimplantačných strát a znížením telesnej hmotnosti mláďat.

Hydrát uhličitanu lantanitého nebol karcinogénny u myší alebo potkanov. U myší sa pozoroval zvýšený výskyt gastrických glandulárnych adenómov v skupine, ktorej sa podávali vysoké dávky (1 500 mg/kg/deň). Neoplastická reakcia u myší sa považuje byť vo vzťahu k exacerbácii spontánnych patologických žalúdočných zmien a má malý klinický význam.

Štúdie na zvieratách preukázali ukladanie lantánu do tkanív, hlavne v gastrointestinálnom trakte, mezenterických lymfatických uzlinách, pečeni a kostiach (pozri časť 5.2). Avšak celoživotné štúdie na zdravých zvieratách nenaznačujú, že by užívanie Fosrenolu predstavovalo nebezpečenstvo pre ľudí. Špecifické imunotoxické štúdie neboli vykonané.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

dextráty (hydratované)
bezvodý koloidný oxid kremičitý
stearát horečnatý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Biele valcovité HDPE fľaše obsahujúce tesniacu vatu s poistným polypropylénovým závitovým viečkom bezpečným pre deti.

Veľkosti balení

20, 45 tabliet. Viacpočetné balenia obsahujúce 90 (2 balenia po 45) žuvacích tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

87/0398/06-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 27. september 2006

Dátum posledného predĺženia registrácie: 19 marec 2014

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

10/2023