

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fosrenol 1000 mg tabletki do rozgryzania i żucia

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki do rozgryzania i żucia zawiera 1000 mg lantanu (*Lanthanum*) w postaci lantanu węglanu uwodnionego.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Tabletki do rozgryzania i żucia zawiera średnio 2 132 mg dekstratów, zawierających glukozę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki do rozgryzania i żucia.

Białe, płaskie, 22 mm, okrągłe tabletki o ukośnie ściętych krawędziach z wytłoczonym po jednej stronie znakiem „S405/1000”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Fosrenol jako środek wiążący fosforany wskazany jest w leczeniu hiperfosfatemii u pacjentów dorosłych z przewlekłą niewydolnością nerek poddawanych hemodializie lub ciągłej ambulatoryjnej dializie otrzewnowej (ang. continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD). Ponadto Fosrenol jest wskazany u dorosłych niedializowanych pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, ze stężeniem fosforanów w surowicy $\geq 1,78$ mmol/l, u których dieta uboga w fosforany jest niewystarczająca do zmniejszenia stężenia fosforanów we krwi.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Fosrenol jest przeznaczony do podania doustnego.

Tabletki należy żuć do całkowitego rozpuszczenia i nie wolno połykać ich w całości. W celu ułatwienia żucia tabletki można rozkruszyć. Pacjenci, którzy mają trudności z żuciem tabletek mogą stosować Fosrenol w postaci proszku doustnego (patrz punkt 4.4).

Dorośli, w tym osoby w podeszłym wieku (> 65 lat)

Fosrenol należy przyjmować wraz z posiłkiem lub bezpośrednio po posiłku, dzieląc dawkę dobową zgodnie z liczbą posiłków. Pacjenci powinni przestrzegać zalecanej diety w celu kontrolowania poziomu przyjmowanych fosforanów i płynów. Fosrenol ma postać tabletek do rozgryzania i żucia, których nie trzeba popijać, a to pozwala uniknąć przyjmowania dodatkowych płynów. Należy monitorować stężenie fosforanów w surowicy i dostosowywać dawkę produktu Fosrenol co 2-3 tygodnie aż do osiągnięcia odpowiedniego stężenia fosforanów w surowicy, a następnie kontynuować monitorowanie.

Kontrola stężenia fosforanów następowała po zastosowaniu dawki od 750 mg na dobę. Maksymalną dawką podawaną ograniczonej liczbie pacjentów w próbach klinicznych było 3750 mg. U pacjentów, którzy wykazywali reakcję na terapię lantanem, odpowiednie stężenie fosforanów stwierdzano zazwyczaj po podaniu 1500 mg – 3000 mg lantanu na dobę.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Fosrenol u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie zbadano wpływu zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę produktu Fosrenol. Z uwagi na sposób działania oraz brak metabolizmu wątrobowego, nie należy modyfikować dawek w przypadku pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, ale należy starannie monitorować stan pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Hipofosfatemia.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W przeprowadzonych na zwierzętach badaniach produktu Fosrenol wykazano gromadzenie się lantanu w tkankach. W 105 biopsjach kości, wykonanych u pacjentów leczonych produktem Fosrenol, niektórych przez okres do 4,5 lat, stwierdzano zwiększanie się w czasie stężenia lantanu (patrz punkt 5.1). Notowano przypadki odkładania się lantanu w błonie śluzowej przewodu pokarmowego, głównie po długotrwałym stosowaniu. Znaczenie kliniczne tego odkrycia jest jeszcze niepoznane.

Stosowanie produktu Fosrenol w badaniach klinicznych trwających ponad 2 lata jest obecnie ograniczone. Niemniej jednak leczenie pacjentów produktem Fosrenol przez okres do 6 lat nie wykazało zmiany stosunku korzyści do ryzyka.

Notowano przypadki niedrożności obturacyjnej jelit, ostrej lub przewlekłej oraz perforacji przewodu pokarmowego związane ze stosowaniem lantanu. W niektórych przypadkach konieczna była interwencja chirurgiczna lub hospitalizacja (patrz punkt 4.8).

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego u pacjentów ze skłonnością do występowania niedrożności obturacyjnej jelit, ostrej lub przewlekłej oraz perforacji przewodu pokarmowego, na przykład u pacjentów ze zmianami anatomicznymi w obrębie przewodu pokarmowego (np. chorobą uchyłkową, zapaleniem otrzewnej, operacjami w obrębie przewodu pokarmowego w wywiadzie, chorobą nowotworową lub wrzodową układu pokarmowego), osłabioną motoryką jelit (np. zaparcia, gastropareza cukrzycowa) oraz podczas stosowania z lekami, o których wiadomo, że nasilają te działania.

W czasie leczenia węglanem lantanu lekarze i pacjenci powinni zwracać uwagę na przedmiotowe i podmiotowe objawy dotyczące układu pokarmowego, zwłaszcza na zaparcia i ból lub wzdęcia brzucha, gdyż mogą one wskazywać na występowanie niedrożności obturacyjnej jelit, ostrej lub przewlekłej.

Należy poddać ponownej ocenie celowość leczenia węglanem lantanu u pacjentów, u których wystąpiły ciężkie zaparcia lub inne ciężkie przedmiotowe i podmiotowe objawy dotyczące układu pokarmowego.

W badaniach klinicznych produktu Fosrenol nie brali udziału pacjenci z ostrą chorobą wrzodową przewodu pokarmowego, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, chorobą Leśniowskiego-Crohna i niedrożnością obturacyjną jelita.

Tabletki produktu Fosrenol należy żuć do całkowitego rozpuszczenia i nie połykać ich w całości (patrz punkt 4.2). Notowano przypadki ciężkich powikłań dotyczących układu pokarmowego, związanych z połknięciem nieprzeżutych lub niedokładnie przeżutych tabletek produktu Fosrenol.

U pacjentów z niewydolnością nerek może rozwinąć się hipokalcemia. Fosrenol nie zawiera wapnia. Dlatego też w przypadku tej populacji pacjentów należy monitorować stężenie wapnia w surowicy i ewentualnie podawać odpowiednie preparaty uzupełniające.

Lantan nie jest poddawany metabolizmowi pod wpływem enzymów wątrobowych, lecz najprawdopodobniej jest wydalany z żółcią. Przypadki dolegliwości z widoczną redukcją wydzielania żółci mogą być związane z coraz wolniejszym wydalaniem lantanu, co może doprowadzić do zwiększenia stężeń lantanu w osoczu oraz zwiększonego odkładania się lantanu w tkankach (patrz punkty 5.2 i 5.3). Ponieważ wątroba jest głównym narządem eliminacji wchłoniętego lantanu, zaleca się monitorowanie prób wątrobowych.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Fosrenol u dzieci i młodzieży; dlatego też nie zaleca się stosowania produktu u dzieci i młodzieży (patrz punkt 4.2).

W przypadku wystąpienia hipofosfatemii należy przerwać podawanie produktu Fosrenol.

Radiologiczne prześwietlenia jamy brzusznej pacjentów zażywających węglan lantanu mogą mieć wygląd nieprzepuszczalny dla promieni rentgenowskich, typowy dla środka kontrastującego.

Pacjenci z zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Węglan lantanu może zwiększać pH żołądkowo-jelitowe. Zaleca się, aby związki, o których wiadomo, że powodują interakcje ze związkami zubożającymi kwas, nie były przyjmowane w ciągu dwóch godzin po przyjęciu produktu Fosrenol (np. chlorochina, hydroksychlorochina i ketokonazol).

U zdrowych ochotników jednoczesne podawanie cytrynianu nie wpływało na wchłanianie i farmakokinetykę lantanu.

Stężenia w surowicy witamin rozpuszczalnych w tłuszczach A, D, E i K pozostały niezmienione po podaniu produktu Fosrenol podczas badań klinicznych.

Badania prowadzone z udziałem ochotników nie wykazały, aby jednoczesne podanie produktu Fosrenol i digoksyny, warfaryny lub metoprololu powodowały istotne klinicznie zmiany w charakterystyce farmakokinetycznej tych leków.

W sztucznym soku żołądkowym węglan lantanu nie tworzył nierozpuszczalnych związków z warfaryną, digoksyną, furosemidem, fenytoiną, metoprololem czy enalaprylem, wskazując na niewielką możliwość powodowania zmiany wchłaniania tych leków.

Niemniej jednak interakcje z lekami takimi jak tetracyklina i doksycyklina są teoretycznie możliwe. Jeśli te leki mają być podawane jednocześnie z produktem Fosrenol, zaleca się, aby nie przyjmować ich w ciągu dwóch godzin po przyjęciu produktu Fosrenol.

Biodostępność przyjmowanej doustnie cyprofloksacyny była zmniejszona o około 50% w przypadku jej podania jednocześnie z produktem Fosrenol w badaniu pojedynczej dawki u zdrowych ochotników. Zaleca się, aby floksacynę w doustnej postaci przyjmować co najmniej na 2 godziny przed przyjęciem lub 4 godziny po przyjęciu produktu Fosrenol.

Wykazano, że leki wiążące fosforany (w tym Fosrenol) zmniejszają wchłanianie lewotyroksyny. W związku z tym nie należy stosować terapii zastępczej hormonu tyreotropowego w ciągu 2 godzin po podaniu produktu Fosrenol i zaleca się ściślejsze monitorowanie stężeń TSH u pacjentów otrzymujących obydwa te produkty.

Węglan lantanu nie jest substratem dla cytochromu P450 i nie hamuje znacząco aktywności głównych ludzkich izoenzymów cytochromu P450, CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9 lub CYP2C19 *in vitro*.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak wystarczających danych dotyczących stosowania produktu Fosrenol u kobiet w okresie ciąży.

Badanie przeprowadzone na szczurach wykazało toksyczny wpływ na rozwój płodu (opóźnienie otwarcia oczu i rozwoju płciowego) oraz mniejszą masę ciała młodych w przypadku stosowania dużych dawek (patrz punkt 5.3). Zagrożenie dla człowieka nie jest znane. Fosrenol nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy lantan przenika do mleka ludzkiego. Nie badano przenikania lantanu do mleka u zwierząt. Należy dokładnie przemyśleć decyzję o kontynuacji/przerwaniu karmienia piersią lub kontynuacji/przerwaniu terapii produktem Fosrenol, biorąc pod uwagę potencjalne korzyści karmienia piersią dla dziecka oraz potencjalne korzyści terapii produktem Fosrenol dla karmiącej matki.

Płodność

Brak dostępnych danych dotyczących wpływu węglanu lantanu na płodność u ludzi. W badaniach toksyczności na szczurach węglan lantanu nie wykazywał żadnego niekorzystnego wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Fosrenol może wywoływać zawroty głowy i zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, co może wpłynąć na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Do najczęściej obserwowanych działań niepożądanych, poza bólem głowy, i skórnymi reakcjami uczuleniowymi należą reakcje ze strony przewodu pokarmowego, łagodzone przez przyjmowanie produktu Fosrenol z pożywieniem i ulegające zmniejszeniu w miarę stosowania (patrz punkt 4.2).

Częstość występowania działań niepożądanych podano zgodnie z terminologią: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Niezbyt często	Zapalenie żołądka i jelit, zapalenie krtani
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Niezbyt często	Eozynofilia

Zaburzenia endokrynologiczne	
Niezbyt często	Nadczynność przytarczyc
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często	Hipokalcemia
Niezbyt często	Hiperkalcemia, hiperglikemia, hiperfosfatemia, hipofosfatemia, jadłowstręt, zwiększony apetyt
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Ból głowy
Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, zmiana smaku
Zaburzenia ucha i błędnika	
Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Ból brzucha, biegunka, nudności, wymioty
Często	Zaparcie, niestrawność, wzdęcia
Niezbyt często	Niedrożność jelit, niedrożność przepuszczająca jelit, zespół jelita drażliwego, zapalenie przełyku, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, luźne stolce, niestrawność, zaburzenia żołądkowo-jelitowe (niesklasyfikowane inaczej), suchość w ustach, zaburzenia dotyczące zębów, odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej
Rzadko	Perforacja jelit
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Niezbyt często	Łysienie, zwiększone pocenie się
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Niezbyt często	Ból stawów, ból mięśni, osteoporoza
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Niezbyt często	Astenia, ból w klatce piersiowej, zmęczenie, złe samopoczucie, obrzęk obwodowy, ból, pragnienie
Badania diagnostyczne	
Niezbyt często	Zwiększone stężenie aluminium we krwi, zwiększona aktywność GGT (gamma-glutamylotransferazy), zwiększona aktywność transaminaz wątrobowych, zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej, zmniejszenie masy ciała

Doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu

Podczas stosowania produktu Fosrenol po dopuszczeniu do obrotu obserwowano przypadki uczuleniowych reakcji skórnych (w tym wysypki skórne, pokrzywki i świąd), które wykazywały ścisły związek czasowy z leczeniem węglanem lantanu. W badaniach klinicznych uczuleniowe reakcje skórne obserwowano zarówno u pacjentów leczonych produktem Fosrenol, jak i u pacjentów otrzymujących placebo/lek porównawczy z substancją czynną. Takie reakcje występowały bardzo często ($\geq 1/10$).

Chociaż zgłaszano odosobnione przypadki innych działań niepożądanych, reakcji tych nie uważa się za nieoczekiwane w badanej populacji pacjentów.

Obserwowano przemijające zmiany odstępu QT, lecz nie wiązały się one ze zwiększonym występowaniem kardiologicznych działań niepożądanych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C, 02 - 222 Warszawa,

tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309,

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania. Największa dawka dobową lantanu podana zdrowym ochotnikom podczas badań I fazy wynosiła 4718 mg i była podawana przez 3 dni. Obserwowane zdarzenia niepożądane miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i obejmowały nudności i ból głowy.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w leczeniu hiperkaliemii i hiperfosfatemii.

Kod ATC: V03A E03.

Fosrenol zawiera uwodniony węglan lantanu. Aktywność węglanu lantanu jako czynnika wiążącego fosforan zależy od wysokiego powinowactwa jonów lantanu, które są uwalniane z soli węglanu w kwaśnym środowisku żołądka, wiążąc fosforan z pożywienia. Powstaje nierozpuszczalny fosforan lantanu, który zmniejsza wchłanianie fosforanu z przewodu pokarmowego.

W dwóch badaniach fazy II i dwóch badaniach fazy III przebadano łącznie 1130 pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, którzy byli leczeni podtrzymującą hemodializą lub ciągłą ambulatoryjną dializą otrzewnową. Trzy badania były prowadzone z kontrolą placebo (w jednym badaniu stosowano dawkę stałą, a w dwóch – schemat dawki dostosowywanej), do jednego badania włączono węglan wapnia jako lek porównawczy z substancją czynną. W badaniach tych 1016 pacjentów otrzymało węglan lantanu, 267 – węglan wapnia, a 176 pacjentów otrzymało placebo.

Po usunięciu z ustroju poprzednich produktów leczniczych wiążących fosforany, dializowani pacjenci wzięli udział w dwóch randomizowanych badaniach z kontrolą placebo. Po dostosowaniu dawki węglanu lantanu w celu osiągnięcia stężenia fosforanów w osoczu od 1,3 do 1,8 mmol/l w jednym badaniu (dawki do 2250 mg na dobę) lub $\leq 1,8$ mmol/l w drugim badaniu (dawki do 3000 mg na dobę), pacjenci zostali poddani randomizacji do grup leczonych z zastosowaniem węglanu lantanu lub placebo. Po czterotygodniowej fazie randomizowanego badania z kontrolą placebo, stężenie fosforanów w osoczu zwiększyło się o 0,5 i 0,6 mmol/l w grupie placebo, w obu badaniach, w porównaniu do pacjentów poddawanych terapii węglanem lantanu. W przypadku pacjentów poddawanych terapii węglanem lantanu, 61% zachowało reakcję na lek, w porównaniu z 23% pacjentów przyjmujących placebo.

Badanie z zastosowaniem leku porównawczego wykazało, że stężenie fosforanów w surowicy zostało zredukowane do wartości docelowych 1,8 mmol/l pod koniec 5 tygodnia okresu dostosowywania dawki, u 51% pacjentów z grupy lantanu, w porównaniu do 57% pacjentów z grupy węglanu wapnia. W 25 tygodniu procent randomizowanych pacjentów wykazujących stężenie fosforanów w surowicy był bardzo zbliżony w obu grupach; 29% w grupie lantanu i 30% w grupie węglanu wapnia

(przyjmując, że brak = niepowodzenie). Średnie stężenie fosforanów w surowicy zostało zredukowane o podobne wartości w obu badanych grupach.

Długotrwałe badania przedłużone wykazały utrzymanie redukcji stężenia fosforanów w przypadku niektórych pacjentów po ciągłym podawaniu węglanu lantanu przez co najmniej 2 lata.

W badaniach porównawczych obserwowano mniejszą częstość występowania hiperkalcemii w przypadku stosowania produktu Fosrenol (0,4%) w porównaniu do preparatów wiążących na bazie wapnia (20,2%). Stężenia PTH (parathormonu) w surowicy mogą ulegać wahaniom zależnie od stężenia wapnia, fosforanu i witaminy D w surowicy pacjenta. Nie wykazano bezpośredniego wpływu produktu Fosrenol na wydzielanie PTH.

W długotrwałych badaniach kości na podstawie uśrednionych danych w populacji kontrolnej zaobserwowano zwiększenie stężenia lantanu w kościach z upływem czasu - po 24 miesiącach mediana zwiększyła się trzykrotnie w porównaniu ze stężeniem wyjściowym równym 53 µg/kg mc. U pacjentów leczonych węglanem lantanu stężenie lantanu w kościach zwiększyło się w czasie pierwszych 12 miesięcy podawania węglanu lantanu do wartości mediany równej 1328 µg/kg (zakres 122-5513 µg/kg). Mediana i zakres stężeń po 18 i 24 miesiącach były podobne do wartości otrzymanych po 12 miesiącach. Mediana po 54 miesiącach wyniosła 4246 µg/kg mc. (zakres 1673-9792 µg/kg mc.).

Biopsje kości wykonywane dwukrotnie (wyjściowo oraz po roku lub dwóch latach) u pacjentów randomizowanych do grupy leczonej produktem Fosrenol albo węglanem wapnia w jednym badaniu oraz u pacjentów randomizowanych do grupy leczonej produktem Fosrenol albo do grupy alternatywnego leczenia w drugim badaniu, nie wykazały różnic w zakresie zaburzeń mineralizacji między ocenianymi grupami.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Fosrenol w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu hiperfosfatemii. Stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W związku z tym, że lantan wiąże fosforan z pokarmu w przewodzie pokarmowym i górnym odcinku jelita cienkiego, skuteczność terapeutyczna produktu Fosrenol nie zależy od jego stężenia w osoczu.

Lantan występuje w środowisku. Pomiar stężeń tła u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek leczonych produktem, który nie zawierał lantanu podczas badań klinicznych III fazy ujawnił stężenia lantanu od <0,05 do 0,90 ng/ml w osoczu i od <0,006 do 1,0 µg/g w próbkach biopsji kości.

Wchłanianie

Węglan lantanu jest słabo rozpuszczalny w wodzie (<0,01 mg/ml przy pH 7,5) i jest minimalnie wchłaniany po podaniu doustnym. Bezwzględna biodostępność po podaniu doustnym u ludzi ocenia się na < 0,002%.

U zdrowych ochotników po podaniu pojedynczej dawki doustnej od 250 mg do 1000 mg lantanu wartości AUC i C_{max} w osoczu wzrosły jako funkcja wielkości dawki, lecz mniej niż w proporcjonalny sposób zgodnie z wchłanianiem ograniczonym rozpuszczaniem. Pozorny okres półtrwania u zdrowych ochotników w fazie eliminacji wynosił 36 godzin.

U pacjentów, u których wykonywano dializę nerek, którym podawano przez 10 dni 1000 mg lantanu 3 razy na dobę, średnie największe stężenie w osoczu (± sd) wynosiło 1,06 (± 1,04) ng/ml a średnia wartość AUC_{last} wynosiła 31,1 (± 40,5) ng.h/ml. Prowadzona przez okres do 2 lat regularna obserwacja poziomów we krwi u 1707 dializowanych pacjentów przyjmujących węglan lantanu nie wykazała zwiększenia stężenia lantanu w osoczu w tym okresie czasu.

Dystrybucja

Lantan nie gromadzi się w osoczu ludzi ani zwierząt po wielokrotnym podawaniu uwodnionego węgla lantanu drogą pokarmową. Niewielka część wchłanianego lantanu podanego doustnie silnie wiąże się z białkami osocza (> 99,7%), a w badaniach na zwierzętach był szeroko rozprowadzany do tkanek, głównie kości, wątroby i przewodu pokarmowego, łącznie z krezkowymi gruczołami chłonnymi. Podczas długoterminowych badań na zwierzętach stężenie lantanu w niektórych tkankach, włączając tkanki przewodu pokarmowego, kości i wątroby, zwiększało się w miarę upływu czasu do poziomu przekraczającego o kilka wielokrotności stężenie w osoczu. Pozorny stan stacjonarny stężenia lantanu uzyskano w niektórych tkankach np. wątrobie, podczas gdy stężenie w przewodzie pokarmowym zwiększało się wraz z długością okresu leczenia. Wartości stężenia lantanu w tkankach po odstawieniu produktu były w różnych tkankach różne. Względnie duży odsetek lantanu utrzymywał się w tkankach dłużej niż 6 miesięcy po zaprzestaniu podawania leku (mediana % w kościach wynosiła $\leq 100\%$ u szczurów i $\leq 87\%$ u psów, a w wątrobie $\leq 6\%$ u szczurów i $\leq 82\%$ u psów. Z odkładaniem się lantanu w tkankach (zaobserwowanemu w długoterminowych badaniach na zwierzętach, którym podawano duże dawki węgla lantanu drogą pokarmową) nie wiązały się żadne reakcje niepożądane (patrz punkt 5.3.). (Informacje o zmianach stężeń lantanu w biopsjach kości pobranych od pacjentów poddawanych dializie nerkowej po roku leczenia preparatami wiążącymi fosforan zawierającymi lantan w porównaniu do produktów zawierających wapń podano w punkcie 5.1.)

Metabolizm

Lantan nie podlega metabolizmowi.

Nie prowadzono badań z udziałem pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek oraz z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów ze współistniejącymi zaburzeniami czynności wątroby w czasie włączenia do badań klinicznych III fazy nie było dowodów na zwiększenie ekspozycji osocza na lantan lub na pogorszenie czynności wątroby po leczeniu produktem Fosrenol przez okres do 2 lat.

Eliminacja

Lantan jest głównie wydalany z kałem, a jedynie około 0,000031% dawki doustnej jest wydalane z moczem u zdrowych ochotników (klirens nerkowy wynosi około 1 ml/min, co stanowi < 2% całkowitego klirensu osoczkowego).

Po podaniu dożylnym u zwierząt lantan jest wydalany głównie z żółcią (74% wydalanego produktu) i bezpośrednio przez ścianę żołądkowo-jelitową. Niewielki odsetek jest wydalany z moczem.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, toksycznego wpływu na płodność i genotoksyczności nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Badanie bezpieczeństwa farmakologicznego wykazało, że uwodniony węgiel lantanu zmniejszał kwasowość soków żołądkowych u szczurów.

U samic szczura, którym podawano duże dawki węgla lantanu począwszy od 6 dnia po zapłodnieniu do 20 dnia po porodzie, nie zauważono wpływu produktu na matkę, natomiast obserwowano zmniejszenie urodzeniowej masy ciała i opóźnienie w zakresie wskaźników rozwoju (otwarcie oczu i pochwy). U samic królików, którym podawano duże dawki węgla lantanu, podczas ciąży obserwowano toksyczne działanie na matkę ze zmniejszeniem ilości przyjmowanego pokarmu i zwiększeniem masy ciała, zwiększenie strat przed i po implantacji jaja oraz zmniejszoną masę urodzeniową.

Węglan lantanu nie powodował działania rakotwórczego u myszy i szczurów. U myszy w grupie otrzymującej dużą dawkę (1500 mg/kg/dobę) zaobserwowano wzrost gruczołaków gruczołowych żołądka. Uważa się, że reakcja nowotworowa u myszy wiąże się z zaostrzeniem spontanicznych zmian patologicznych w żołądku o niewielkim znaczeniu klinicznym.

Badania prowadzone na zwierzętach wykazały tworzenie się złogów lantanu w tkankach, głównie w przewodzie pokarmowym, kręzkowych gruczołach chłonnych, wątrobie i kościach (patrz punkt 5.2). Niemniej jednak badania obejmujące cały okres życia zdrowych zwierząt nie wskazują na istnienie zagrożenia dla człowieka w związku ze stosowaniem produktu Fosrenol. Nie przeprowadzono specyficznych badań immunotoksyczności.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Dekstraty*
Krzemionka koloidalna
Magnezu stearynian

*mieszanka cukrów otrzymywana z kontrolowanej enzymatycznej hydrolizy skrobi

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Biała butelka z HDPE zawierająca zwitek sztucznego jedwabiu z zakrętką z polipropylenu wraz z pierścieniem gwarancyjnym i zabezpieczeniem przed dziećmi, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania

10, 15, 90 (6 butelek zawierających po 15 szt.) tabletek do rozgryzania i żucia.
Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Block 2 & 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2

Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 12152

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15.03.2006.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19.03.2014.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**