

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Fosrenol 750 mg, proszek doustny.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda saszetka zawiera 750 mg lantanu (w postaci lantanu węglanu uwodnionego).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda saszetka zawiera 641,7 mg dekstratów, zawierających glukozę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek doustny.

Biały lub prawie biały proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Fosrenol jest przeznaczony do podawania doustnego.

Fosrenol w postaci proszku doustnego jest przeznaczony do zmieszania z niewielką ilością półpłynnego produktu spożywczego (np. mus z jabłek lub podobny produkt spożywczy) i natychmiastowego spożycia (w ciągu 15 minut). Do czasu planowanego spożycia nie należy otwierać saszetki. Po zmieszaniu z produktem spożywczym nie należy przechowywać produktu Fosrenol do późniejszego spożycia. Fosrenol proszek doustny jest nierozpuszczalny. Do podawania nie rozpuszczać go w płynach.

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 dziennych posiłków. Pacjenci powinni przestrzegać zalecanej diety w celu kontrolowania przyjmowanego fosforanu i płynów. Fosrenol ma postać proszku doustnego przeznaczonego do mieszania z półpłynnym produktem spożywczym, umożliwiając w ten sposób uniknięcie przyjmowania dodatkowego płynu. Należy monitorować stężenie fosforanów w surowicy i indywidualnie dostosować dawkę produktu Fosrenol co 2-3 tygodnie, aż do uzyskania akceptowanego stężenia fosforanów w surowicy oraz kontynuować regularne monitorowanie. Dobieranie dawki

można przeprowadzić przy użyciu tabletek do rozgryzania i żucia, ponieważ są one dostępne w kilku dawkach, umożliwiając bardziej stopniowe zwiększanie dawki.

Wykazano osiągnięcie obniżenia stężenia fosforanu w surowicy poczynając od dawki 750 mg na dobę. Maksymalna dawka badana w badaniach klinicznych u ograniczonej liczby pacjentów wynosi 3750 mg. U pacjentów z reakcją na leczenie lantanem odpowiednie stężenia fosforanów w surowicy osiągane są zazwyczaj po podaniu 1500 – 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).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie oceniano wpływu zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę produktu Fosrenol. W związku z jego mechanizmem działania i brakiem metabolizmu w wątrobie nie należy zmieniać dawek produktu w przypadku zaburzeń czynności wątroby, ale należy prowadzić ścisłą obserwację 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.

Do badań klinicznych produktu Fosrenol nie włączono pacjentów z ostrym wrzodem żołądka, wrzodziejącym zapaleniem jelita grubego, chorobą Leśniowskiego-Crohna lub niedrożnością jelit.

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

Lantan nie jest metabolizowany przez enzymy wątrobowe, ale jego wydalanie z żółcią jest bardzo prawdopodobne. Choroby związane ze znacznym ograniczeniem przepływu żółci mogą wiązać się ze stopniowo zmniejszającym się wydalaniem lantanu, które może powodować zwiększone stężenie lantanu w osoczu i gromadzenie w tkankach (patrz punkty 5.2 i 5.3). Ponieważ wątroba jest głównym narządem eliminacji wchłoniętego lantanu, zaleca się monitorowanie czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

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

W przypadku wystąpienia hipofosfatemii należy przerwać podawanie produktu Fosrenol.

Badania rtg jamy brzusznej u pacjentów przyjmujących węglan lantanu mogą wykazywać obecność radioceniujących miejsc typowych dla środka stosowanego w obrazowaniu.

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Uwodniony węglan lantanu może zwiększać pH żołądka. Zaleca się, aby substancje, o których wiadomo, że powodują interakcje ze środkami zobojętniającymi kwas, nie były przyjmowane w ciągu dwóch godzin przed i po przyjęciu produktu leczniczego Fosrenol (np. chlorochina, hydroksychlorochina i ketokonazol).

U zdrowych ochotników jednoczesne podawanie cytrynianu pozostawało bez wpływu na wchłanianie i farmakokinetykę lantanu.

Stężenia witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (A, D, E i K) w surowicy 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 powodowało istotne klinicznie zmiany w charakterystyce farmakokinetycznej tych leków.

W symulacji soków żołądkowych uwodniony węglan lantanu nie tworzył nierozpuszczalnych związków z warfaryną, digoksyną, furosemidem, fenytoiną, metoprolelem czy enalaprylem wskazując na niewielką możliwość powodowania zmiany wchłaniania tych leków.

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

Biodostępność doustnej cyprofloksacyny była obniżona o około 50% w przypadku przyjmowania wraz z produktem Fosrenol w badaniu po podaniu jednej dawki u zdrowych ochotników. Zaleca się przyjmowanie doustnych postaci floksacyny co najmniej na 2 godziny przed lub 4 godziny po przyjęciu produktu Fosrenol.

Wykazano, że produkty lecznicze wiążące fosforany (w tym Fosrenol) zmniejszają wchłanianie lewotyroksyny. W związku z tym, lek stosowany w ramach terapii zastępczej hormonu tarczycowego nie powinien być przyjmowany w ciągu 2 godzin przed i po przyjęciu produktu Fosrenol oraz zaleca się ściślejszą obserwację stężeń TSH u pacjentów otrzymujących obydwie produkty lecznicze.

Uwodniony 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.

Jedno badanie przeprowadzone na szczurach wykazało toksyczne działanie na płód (opóźnienie otwierania oczu i osiągnięcia dojrzałości płciowej) oraz zmniejszenie masy urodzeniowej młodych po podaniu dużych dawek (patrz punkt 5.3). Potencjalne ryzyko dla człowieka nie jest znane. Fosrenol nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy lantan przenika do mleka ludzkiego. Wydzielania lantanu do mleka nie badano na zwierzętach. Należy ostrożnie podejmować decyzję o kontynuacji lub przerwaniu karmienia piersią oraz kontynuacji lub przerwaniu leczenia produktem Fosrenol biorąc pod uwagę potencjalną korzyść wynikającą z karmienia piersią dla dziecka oraz potencjalną korzyść wynikającą z leczenia produktem Fosrenol dla 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 powodować zawroty głowy i zawroty głowy pochodzenia błędnikowego, co może mieć wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Bezpieczeństwo stosowania węglanu lantanu u pacjentów badano podczas kilku badań klinicznych. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych produktu leczniczego, oprócz bólu głowy i uczuleniowych reakcji skórnych, należą działania ze strony przewodu pokarmowego. Przyjmowanie produktu Fosrenol z pokarmem zmniejsza nasilenie takich działań, które generalnie ustępują wraz z kontynuacją leczenia (patrz punkt 4.2).

Częstość występowania działań niepożądanych produktu leczniczego podano za pomocą następujących terminów: 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, zwiększona potliwość
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

*W badaniach klinicznych u zdrowych ochotników częstość działań niepożądanych dotyczących żołądka i jelit była większa po podaniu produktu Fosrenol w postaci proszku doustnego (13 ochotników, 18,3%) niż po podaniu tabletek do rozgryzania i żucia (4 ochotników, 6,6%).

Doświadczenia po wprowadzeniu produktu do obrotu

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

Pomimo, że zgłoszono szereg dodatkowych odosobnionych reakcji, żadnej z nich nie uznano za nieoczekiwaną w tej populacji pacjentów.

Obserwowano przemijające zmiany QT, lecz nie wiązały się one ze zwiększeniem kardiologicznych zdarzeń 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: V03AE03.

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

U zdrowych ochotników, którym podawano Fosrenol 3 razy na dobę przez 3 dni w postaci proszku doustnego lub tabletek do rozgryzania i żucia, na podstawie wydalania fosforanu w moczu stwierdzono, że Fosrenol proszek doustny jest farmakodynamicznym odpowiednikiem produktu Fosrenol tabletki do rozgryzania i żucia.

Informacje z badań oceniających tabletki do rozgryzania i żucia

Łącznie przebadano 1130 pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek leczonych za pomocą hemodializy podtrzymującej lub CAPD podczas dwóch badań II fazy i dwóch badań III fazy. W trzech badaniach stosowano grupy kontrolne otrzymujące placebo (w schemacie badania: 1 ze stałą dawką i 2 z dobieraniem dawki) a w pozostałym badaniu stosowano węglan wapnia jako lek porównawczy z substancją czynną. W trakcie tych badań 1016 pacjentów otrzymywało węglan lantanu, 267 pacjentów – węglan wapnia, a 176 pacjentów – placebo.

Do dwóch randomizowanych badań z grupą kontrolną otrzymującą placebo włączano dializowanych pacjentów po okresie eliminacji wcześniej stosowanych leków wiążących fosforany. Po dobraniu dawki węglanu lantanu w celu uzyskania stężenia fosforanu w surowicy od 1,3 do 1,8 mmol/l w jednym badaniu (dawki do 2250 mg/dobę), lub $\leq 1,8$ mmol/l w drugim badaniu (dawki do 3000 mg/dobę), pacjenci byli randomizowani do grupy otrzymującej węglan lantanu lub placebo w ramach leczenia podtrzymującego. Po zakończeniu trwającej 4 tygodnie randomizowanej fazy z grupą kontrolną otrzymującą placebo, w obu badaniach stężenie fosforanów w surowicy wzrosło od 0,5 do 0,6 mmol/l w grupie otrzymującej placebo, w porównaniu do pacjentów, którzy nadal otrzymywali węglan lantanu. Odpowiedź na leczenie utrzymywała się u 61% pacjentów leczonych węglanem lantanu w porównaniu do 23% pacjentów otrzymujących placebo.

Badanie z lekiem porównawczym z substancją czynną wykazało, że stężenia fosforanów w surowicy zostały obniżone do stężeń docelowych wynoszących 1,8 mmol/l po zakończeniu 5-tygodniowego okresu dobierania dawki u 51% pacjentów z grupy otrzymującej lantan w porównaniu do 57% z grupy otrzymującej węglan wapnia. Po 25 tygodniu odsetek zrandomizowanych pacjentów z zmniejszonym

stężeniem fosforanów w surowicy był podobny w obu grupach leczenia i wynosił 29% w grupie otrzymującej lantan oraz 30% w grupie otrzymującej węglan wapnia (przy zastosowaniu podejścia brak=niepowodzenie). W obu grupach leczenia obserwowano zmniejszenie średnich stężeń fosforanów w surowicy o podobną wielkość.

Dalsze długotrwałe badania dodatkowe wykazały utrzymanie zmniejszenia stężenia fosforanów u niektórych pacjentów po kontynuacji podawania węglanu lantanu przez co najmniej 2 lata.

W badaniach porównawczych obserwowano częstość występowania hiperkalcemii, która wynosiła 0,4% w przypadku stosowania produktu Fosrenol w porównaniu do 20,2% w przypadku preparatów wiążących na bazie wapnia. 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 stężenia PTH w surowicy.

W długotrwałych badaniach kości na podstawie średnich danych w populacji kontrolnej obserwowano trend w kierunku zwiększania wraz z upływem czasu stężeń lantanu w kościach, przy trzykrotnym zwiększeniu mediany w porównaniu do wartości początkowej wynoszącej 53 µg/kg po 24 miesiącach. U pacjentów leczonych węglanem lantanu stężenia lantanu w kościach ulegały zwiększeniu podczas pierwszych 12 miesięcy leczenia węglanem lantanu aż do mediany wynoszącej 1328 µg/kg (zakres 122-5513 µg/kg). Mediana i zakres stężeń po 18 i po 24 miesiącach były podobne do wartości po 12 miesiącach. Mediana po 54 miesiącach wynosiła 4246 µg/kg (zakres 1673-9792 µg/kg).

Pary biopsji kości (na początku badania i po jednym lub dwóch latach) u pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej Fosrenol lub węglan wapnia w jednym badaniu i u pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej Fosrenol lub alternatywny lek w drugim badaniu, nie wykazywały różnic w zakresie powstawania wad mineralizacji pomiędzy 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 żołądku i górnym odcinku jelita cienkiego, skuteczność terapeutyczna produktu Fosrenol nie zależy od stężenia lantanu w osoczu.

Lantan jest obecny w środowisku. Pomiar poziomu tła u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek leczonych lekiem, który nie zawierał uwodnionego węglanu lantanu, podczas badań klinicznych III fazy wykazał stężenia od <0,05 do 0,90 ng/ml w osoczu i od <0,006 do 1,0 µg/g w próbkach biopsji kości.

Wchłanianie

U zdrowych ochotników Fosrenol podawany 3 razy na dobę przez 3 dni w postaci proszku doustnego lub tabletek do rozgryzania i żucia, narażenie ogólnoustrojowe na lantan (na podstawie wartości AUC_{0-48} i C_{max}) było o około 30% większe i bardziej zmienne po podaniu produktu Fosrenol w postaci proszku doustnego, niż po podaniu produktu Fosrenol w postaci tabletek do rozgryzania i żucia. W porównaniu z danymi dotyczącymi tabletek do rozgryzania i żucia (patrz poniżej), narażenie ogólnoustrojowe po podaniu proszku doustnego jest nadal zgodne z całkowitą biodostępnością < 0,002%.

Informacje z badań oceniających tabletki do rozgryzania i żucia

Uwodniony węglan lantanu jest słabo rozpuszczalny w wodzie (<0,01 mg/ml przy pH 7,5) i jest minimalnie wchłaniany po podaniu doustnym. Całkowitą biodostępność po podaniu doustnym u ludzi ocenia się jako 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 sposób proporcjonalny zgodnie z wchłanianiem ograniczonym rozpuszczaniem. Pozorny okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza u zdrowych ochotników wynosił 36 godzin.

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

Dystrybucja

Lantan nie kumuluje się w osoczu pacjentów ani zwierząt po wielokrotnym podaniu doustnej dawki uwodnionego węglanu lantanu. Niewielka część wchłoniętego lantanu po podaniu doustnym wiąże się w dużym zakresie z białkami osocza (>99,7%) i w badaniach na zwierzętach ulegała dużej dystrybucji do tkanek układowych, głównie kości, wątroby i przewodu pokarmowego, w tym węzłów chłonnych krezki. W długoterminowych badaniach na zwierzętach stężenia lantanu w kilku tkankach, w tym w przewodzie pokarmowym, kościach i wątrobie zwiększały się wraz z upływem czasu do stężeń większych o kilka rzędów wielkości w stosunku do stężeń w osoczu. Stężenie lantanu w stanie stacjonarnym osiągnięto w kilku tkankach np. w wątrobie, natomiast stężenia w przewodzie pokarmowym zwiększały się wraz z upływem czasu. Zmiany stężeń lantanu w tkankach po przerwaniu leczenia różniły się w zależności od tkanki. Względnie duża część lantanu pozostawała w tkankach przez ponad 6 miesięcy po przerwaniu podawania leku (mediana % kumulacji w kości \leq 100% (szczur) i \leq 87% (pies), oraz w wątrobie \leq 6% (szczur) i \leq 82% (pies). Żadne niepożądane działania nie wiązały się z gromadzeniem lantanu w tkankach w długoterminowych badaniach na zwierzętach po podaniu doustnych dawek węglanu lantanu (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 preparatów zawierających wapń podano w punkcie 5.1.)

Metabolizm

Lantan nie podlega metabolizmowi.

Nie prowadzono badań z udziałem pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek z zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów ze współistniejącymi zaburzeniami czynności wątroby w czasie włączenia do badań klinicznych III fazy brak dowodów na zwiększenie narażenia 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 około 1 ml/min stanowiący < 2% łącznego klirensu osoczkowego).

Po podaniu dożylnym u zwierząt lantan jest wydalany głównie z kałem (74% dawki), zarówno za pośrednictwem żółci, jak i bezpośrednio przez ścianę jelit. Wydalanie z moczem stanowiło niewielki procent.

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.

Uwodniony węglan lantanu zmniejszał kwaśność soków żołądkowych u szczurów w badaniu bezpieczeństwa farmakologicznego.

U samic szczura, którym podawano duże dawki uwodnionego węgla lantanu począwszy od 6. dnia po zapłodnieniu do 20. dnia po porodzie, nie zauważono wpływu leku 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 dobowe uwodnionego węgla lantanu, podczas ciąży obserwowano toksyczność u matki przy zmniejszeniu przyjmowanego pokarmu i przyrostu masy ciała, zwiększenie strat przed i po implantacji jaja oraz zmniejszoną masę urodzeniową.

Uwodniony węgiel lantanu nie powodował działania rakotwórczego u myszy i szczurów. U myszy w grupie otrzymującej dużą dawkę (1500 mg/kg/dobę) obserwowano zwiększenie częstości występowania gruczolaków żołądka. Uważa się, że reakcja nowotworowa u myszy wiąże się z zastrzeleniem spontanicznych zmian patologicznych w żołądku i że ma ona niewielkie znaczenie kliniczne.

Badania prowadzone na zwierzętach wykazały tworzenie się złogów lantanu w tkankach, głównie w przewodzie pokarmowym, węzłach chłonnych krezki, 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 prowadzono specjalnych badań działania immunotoksycznego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Dekstraty*
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

* mieszanina 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

Saszetki z polietylenu tereftalanu/Aluminium/PE zawierające 2,1 g proszku doustnego, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 90 saszetek (opakowanie zewnętrzne zawierające 9 pudełek tekturowych po 10 saszetek).

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 20967

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.02.2013
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19.03.2014

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO