

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Fosrenol 500 mg μασώμενα δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε μασώμενο δισκίο περιέχει ένα υδρο ανθρακικό λανθάνιο που αντιστοιχεί σε 500 mg λανθανίου.

Για τα έκδοχα, βλ. ενότητα 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΉ ΜΟΡΦΉ

Μασώμενο δισκίο.

Λευκά, στρογγυλά, επίπεδα δισκία με κωνικά άκρα που φέρουν ανάγλυφα την επισήμανση S405/500 στη μια πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Fosrenol ενδείκνυται ως φωσφοροδεσμευτικός παράγοντας για χρήση στον έλεγχο της υπερφωσφαταιμίας σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια υπό αιμοκάθαρση ή συνεχή περιπατητική περιτοναιοδιύλιση (CAPD). Το Fosrenol ενδείκνυται επίσης σε ενήλικες ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο που δεν υποβάλλονται σε αιμοκάθαρση με επίπεδα φωσφορικών στον ορό $\geq 1,78$ mmol/L στους οποίους μόνο διατροφή με χαμηλό φώσφορο είναι ανεπαρκής για να ελεγχθούν τα επίπεδα φωσφορικών στον ορό.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Fosrenol χορηγείται από του στόματος.

Τα δισκία πρέπει να μασώνται και να μην καταπίνονται ολόκληρα.

Η εμπειρία με θεραπεία πλέον των δύο ετών είναι περιορισμένη (βλ. ενότητα 4.4). Θα πρέπει

να εξεταστούν προσεκτικά οι κίνδυνοι / τα οφέλη από τη μακροχρόνια χορήγηση πέραν των δύο ετών.

Ενήλικες, συμπεριλαμβανομένων και των ηλικιωμένων (> 65 ετών)

Το Fosrenol θα πρέπει να λαμβάνεται με ή αμέσως μετά το φαγητό, με την ημερήσια δόση μοιρασμένη ανάμεσα στα γεύματα. Οι ασθενείς θα πρέπει να συμμορφώνονται με τη συνιστώμενη διαίτα ώστε να ελέγχουν την πρόσληψη φωσφορικών αλάτων και υγρών. Το Fosrenol διατίθεται υπό μορφή μασώμενου δισκίου έτσι ώστε να αποφεύγεται η λήψη επιπλέον υγρών. Τα επίπεδα φωσφορικών στον ορό θα πρέπει να παρακολουθούνται και η δόση του Fosrenol να τιτλοποιείται κάθε 2-3 εβδομάδες έως ότου επιτευχθούν αποδεκτά επίπεδα φωσφορικών, με τακτική μετέπειτα παρακολούθηση.

Έλεγχος του επιπέδου των φωσφορικών στον ορό έχει αποδειχτεί με δόσεις από 750 mg την ημέρα. Η μέγιστη δόση που μελετήθηκε σε κλινικές δοκιμές, σε περιορισμένο αριθμό ασθενών, είναι 3750mg. Οι ασθενείς που αποκρίνονται σε θεραπεία με λανθάνιο, συνήθως επιτυγχάνουν αποδεκτά επίπεδα φωσφορικών στον ορό λαμβάνοντας δόσεις 1500 – 3000 mg λανθανίου την ημέρα.

Παιδιά και Έφηβοι

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Fosrenol δεν έχουν τεκμηριωθεί σε ασθενείς κάτω των 18 ετών (βλ. ενότητα 4.4).

Ηπατική δυσλειτουργία

Η επίδραση της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική του Fosrenol δεν έχει αξιολογηθεί. Εξαιτίας του μηχανισμού δράσης του και της έλλειψης μεταβολισμού στο ήπαρ, οι δόσεις σε περίπτωση ηπατικής δυσλειτουργίας δεν θα πρέπει να τροποποιηθούν, αλλά οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά (βλ. ενότητες 4.4 και 5.2).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στο ένυδρο ανθρακικό λανθάνιο ή σε κάποιο άλλο από τα έκδοχα.

Υποφωσφαταιμία.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Απόθεση λανθανίου στους ιστούς παρατηρήθηκε με το Fosrenol σε μελέτες σε ζώα. Σε 105 βιοψίες οστών από ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Fosrenol, μερικοί για διάστημα έως 4,5 χρόνια, παρατηρήθηκαν αυξανόμενα επίπεδα λανθανίου με το πέρασμα του χρόνου (βλ. ενότητα 5.1). Κλινικά δεδομένα σχετικά με την απόθεση λανθανίου σε άλλους ανθρώπινους ιστούς δεν είναι διαθέσιμα. Τα δεδομένα ασφαλείας για διάστημα πάνω από 24 μήνες είναι προς το παρόν περιορισμένα. Θα πρέπει να εξεταστούν προσεκτικά οι

κίνδυνοι / τα οφέλη από μακροχρόνια χορήγηση.

Ασθενείς με οξύ πεπτικό έλκος, ελκώδη κολίτιδα, νόσο του Crohn ή απόφραξη εντέρου δεν συμπεριλήφθηκαν σε κλινικές μελέτες με το Fosrenol. Το Fosrenol θα πρέπει να χρησιμοποιείται στους ασθενείς αυτούς με προσεκτική αξιολόγηση των οφελών και των κινδύνων.

Οι ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να αναπτύξουν υπασβεστιαϊμία. Το Fosrenol δεν περιέχει ασβέστιο. Τα επίπεδα του ασβεστίου στον ορό θα πρέπει επομένως να παρακολουθούνται ανά τακτά χρονικά διαστήματα σε αυτή την ομάδα ασθενών και να χορηγούνται κατάλληλα συμπληρώματα.

Το λανθάνιο δεν μεταβολίζεται από τα ένζυμα του ήπατος, αλλά πολύ πιθανόν να εκκρίνεται στη χολή. Συνθήκες που οδηγούν σε σαφή μείωση στη ροή της χολής μπορεί να σχετίζονται με σταδιακά αργότερη απομάκρυνση του λανθανίου, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε υψηλότερα επίπεδα πλάσματος και αυξημένη απόθεση λανθανίου στους ιστούς (βλ. ενότητες 5.2 και 5.3). Καθώς το ήπαρ είναι το βασικό όργανο απέκκρισης του απορροφούμενου λανθανίου, η παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας συνιστάται.

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Fosrenol δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιατρικούς ασθενείς. Δεν συνιστάται η χρήση σε παιδιά (βλ. ενότητα 4.2).

Η χρήση του Fosrenol θα πρέπει να διακοπεί αν αναπτυχθεί υποφωσφαταιμία.

Οι ακτινογραφίες της κοιλιακής χώρας των ασθενών που λαμβάνουν ανθρακικό λανθάνιο μπορεί να έχουν ακτινοσκιερή εμφάνιση, χαρακτηριστική ενός σκιαγραφικού μέσου.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Το ένυδρο ανθρακικό λανθάνιο μπορεί να αυξήσει το γαστρικό pH. Συνιστάται ουσίες που είναι γνωστό ότι αλληλεπιδρούν με αντιόξινα να μην λαμβάνονται εντός 2 ωρών από τη χορήγηση Fosrenol (π.χ. χλωροκίνη, υδροξυχλωροκίνη και κετοκοναζόλη).

Σε υγιείς εθελοντές η απορρόφηση και η φαρμακοκινητική του λανθανίου δεν επηρεάστηκαν από τη συγχορήγηση κιτρικών αλάτων.

Τα επίπεδα των λιποδιαλυτών βιταμινών A, D, E και K στον ορό, δεν επηρεάστηκαν από τη χορήγηση Fosrenol κατά τις κλινικές μελέτες.

Μελέτες σε εθελοντές έδειξαν ότι η συγχορήγηση Fosrenol με διγοξίνη, βαρφαρίνη ή μετοπρολόλη δεν επιφέρει κλινικά σχετικές αλλαγές στα φαρμακοκινητικά προφίλ αυτών των φαρμάκων.

Σε προσομοίωση γαστρικού υγρού, το ένυδρο ανθρακικό λανθάνιο δεν σχημάτισε δυσδιάλυτα συμπλέγματα με τη βαρφαρίνη, τη διγοξίνη, τη φρουσεμίδη, τη φαινοτοΐνη, τη μετοπρολόλη ή την εναλαπρίλη, υποδεικνύοντας περιορισμένη πιθανότητα επίδρασης στην

απορρόφηση αυτών των φαρμάκων.

Ωστόσο, αλληλεπιδράσεις με φάρμακα όπως η τετρακυκλίνη, η δοξυκυκλίνη και οι φλοξασίνες είναι θεωρητικά πιθανές και αν αυτές οι ενώσεις πρόκειται να συγχωρηθούν, συνιστάται να μην λαμβάνονται εντός 2 ωρών από τη χορήγηση Fosrenol.

Το ένυδρο ανθρακικό λανθάνιο δεν αποτελεί υπόστρωμα για το κυτόχρωμα P450 και δεν αναστέλλει ουσιαστικά τις δραστηριότητες των βασικών ισοενζύμων του ανθρώπινου κυτοχρώματος P450, CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9 ή CYP2C19 in vitro.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη χρήση του Fosrenol σε εγκύους γυναίκες.

Μια μελέτη σε επίμυες έδειξε αναπαραγωγική εμβρυοτοξικότητα (καθυστέρηση στο άνοιγμα των ματιών και τη σεξουαλική ωρίμανση) και μειωμένο βάρος στα νεογνά σε μεγάλες δόσεις (βλ. ενότητα 5.3). Ο πιθανός κίνδυνος για τους ανθρώπους είναι άγνωστος. Δεν ενδείκνυται η χρήση του Fosrenol κατά τη διάρκεια της κύησης.

Είναι άγνωστο αν το λανθάνιο απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Η απέκκριση του λανθανίου στο γάλα δεν έχει μελετηθεί στα ζώα. Μεγάλη προσοχή χρειάζεται για την απόφαση αν θα συνεχιστεί ή θα διακοπεί ο θηλασμός ή αν θα συνεχιστεί ή θα διακοπεί η θεραπεία με Fosrenol, συνυπολογίζοντας το πιθανό όφελος του θηλασμού για το παιδί και το πιθανό όφελος της θεραπείας με Fosrenol για τη μητέρα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Το Fosrenol μπορεί να προκαλέσει ζαλάδα και ίλιγγο, γεγονός που μπορεί να επηρεάσει την ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η ασφάλεια του Fosrenol για χρήση σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου (ESRF) υπό συντηρητική αιμοκάθαρση και υπό περιτοναιοδιύλυση έχει μελετηθεί σε τρεις βραχυχρόνιες, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, διπλές τυφλές μελέτες, τρεις μακροχρόνιες, ελεγχόμενες με παράλληλη ομάδα μελέτες και τρεις μακροχρόνιες ανοιχτές μελέτες. Αυτές οι μελέτες απέδωσαν μια συνολική βάση δεδομένων ασφαλείας 1754 ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ένυδρο ανθρακικό λανθάνιο, από τους οποίους 495 έλαβαν θεραπεία για περισσότερο από 1 χρόνο και 130 έλαβαν θεραπεία για περισσότερο από 2 χρόνια, και αντιπροσωπεύει μια μέση έκθεση 272,1 ημερών (μέση τιμή 184,0 ημέρες, εύρος 1-1123 ημέρες).

Περίπου το 24% όλων των ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου (ESRF) που συμμετείχαν σε αυτές τις κλινικές μελέτες, ανέφεραν κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια σχετική με το φάρμακο, όπως καθορίστηκε από τον ερευνητή. Δεν αναφέρθηκε καμιά μεμονωμένη ανεπιθύμητη ενέργεια με συχνότητα μεγαλύτερη από 10%. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου, εκτός της υπασβεστιαϊμίας, είναι γαστρεντερικής

φύσης και ελαχιστοποιήθηκαν λαμβάνοντας το Fosrenol με το φαγητό και γενικά περιορίστηκαν με τον καιρό με τη συνέχιση της θεραπείας (βλ. ενότητα 4.2).

Σύστημα οργάνων	Συχνές αντιδράσεις (>1/100, <1/10)	Μη συχνές αντιδράσεις (>1/1.000 έως <1/100)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		Γαστρεντερίτιδα, λαρυγγίτιδα
Διαταραχές του στο αιματολογικό αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		Ηωσινοφιλία
Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος		Υπερπαραθυρεοειδισμός
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Υπασβεστιαμία	Υπερασβεστιαμία, υπεργλυκαιμία, υπερφωσφαταιμία, υποφωσφαταιμία, ανορεξία, αυξημένη όρεξη
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Ζάλη, κεφαλαλγία, μεταβολή της γεύσης
Διαταραχές των ώτων και του λαβυρίνθου		Ίλιγγος
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα, διάρροια, δυσπεψία, μετεωρισμός, ναυτία, έμετος	Ερυγές, δυσπεψία, σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, ξηροστομία, οισοφαγίτιδα, στοματίτιδα, χαλαρά κόπρανα, διαταραχή οδόντος, γαστρεντερικές διαταραχές ΜΑΚ*
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		Αλωπεκία, κνησμός, ερυθματώδες εξάνθημα, αυξημένη εφίδρωση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		Αρθραλγία, μυαλγία, οστεοπόρωση
Γενικές διαταραχές		Εξασθένηση, θωρακικό άλγος, κόπωση, αίσθημα κακουχίας, περιφερικό οίδημα, άλγος, δίψα.
Εργαστηριακές εξετάσεις		Αργίλιο αίματος αυξημένο, αυξημένη γGT, αυξημένες ηπατικές τρανσαμινάσες, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση, μείωση βάρους

* Μη αλλιώς καθοριζόμενες

Παρόλο που αναφέρθηκαν κάποιες επιπλέον μεμονωμένες ανεπιθύμητες ενέργειες, καμιά από αυτές δεν θεωρήθηκε μη αναμενόμενη σε αυτή την ομάδα ασθενών.

Παρατηρήθηκαν παροδικές αλλαγές στο διάστημα QT, αλλά δεν σχετίζονταν με αύξηση καρδιακών ανεπιθύμητων ενεργειών.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν έχει αναφερθεί καμία περίπτωση υπερδοσολογίας. Η υψηλότερη ημερήσια δόση λανθανίου που χορηγήθηκε σε υγιείς εθελοντές κατά τη διάρκεια μελετών Φάσης I ήταν 4718mg που χορηγήθηκαν για 3 ημέρες. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν ήταν ήπιες ως μέτριες και περιελάμβαναν ναυτία και κεφαλαλγία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική ομάδα: Φάρμακα για τη θεραπεία της υπερκαλαιμίας και της υπερφωσφαταιμίας.

Κωδικός ATC: V03A E03

Το Fosrenol περιέχει ένυδρο ανθρακικό λανθάνιο. Η δράση του ένυδρου ανθρακικού λανθανίου ως φωσφοροδεσμευτικού παράγοντα βασίζεται στην υψηλή χημική συγγένεια των ιόντων λανθανίου, που απελευθερώνονται από το ανθρακικό άλας στο όξινο περιβάλλον του στομάχου, με το φωσφόρο της διατροφής. Σχηματίζεται αδιάλυτο φωσφορικό λανθάνιο, γεγονός που οδηγεί σε μείωση της απορρόφησης φωσφορικών από το γαστρεντερικό σωλήνα.

Ένα σύνολο 1130 ασθενών με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια υπό θεραπεία συντηρητικής αιμοκάθαρσης ή συνεχή περιπατητική περιτοναιοδιύλιση μελετήθηκαν σε δύο μελέτες φάσης II και σε δύο μελέτες φάσης III. Τρεις μελέτες ήταν ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (η μία με σχεδιασμό σταθερής δόσης και οι άλλες δύο με σχεδιασμό τιτλοποίησης της δόσης) και μία περιελάμβανε ανθρακικό ασβέστιο ως δραστική ουσία σύγκρισης. Κατά τη διάρκεια αυτών των μελετών, 1016 ασθενείς έλαβαν ανθρακικό λανθάνιο, 267 έλαβαν ανθρακικό ασβέστιο και 176 έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Δύο ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, τυχαιοποιημένες μελέτες συμπεριέλαβαν τους ασθενείς σε αιμοκάθαρση μετά από έκπλυση των προηγούμενων φωσφοροδεσμευτικών παραγόντων. Μετά την τιτλοποίηση τιτλοδότηση του ανθρακικού λανθανίου για την επίτευξη επιπέδου φωσφορικών στον ορό μεταξύ 1,3 και 1,8mmol/L σε μια μελέτη (δόσεις έως 2250mg/ημέρα), ή $\leq 1,8\text{mmol/L}$ σε μια δεύτερη μελέτη (δόσεις έως 3000mg/ημέρα), οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν σε ανθρακικό λανθάνιο ή εικονικό φάρμακο ως θεραπεία συντήρησης. Μετά την τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο φάση 4 εβδομάδων, η συγκέντρωση φωσφορικών στον ορό αυξήθηκε μεταξύ 0,5 και 0,6mmol/L στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου, και στις δύο μελέτες, σε σχέση με τους ασθενείς που παρέμειναν στη θεραπεία με ανθρακικό λανθάνιο. Το 61% των ασθενών στους οποίους

χορηγούνταν ανθρακικό λανθάνιο διατήρησαν την απόκρισή τους, σε σύγκριση με το 23% στους οποίους χορηγούνταν εικονικό φάρμακο.

Η μελέτη ενεργού ελέγχου έδειξε ότι τα επίπεδα φωσφορικών στον ορό μειώθηκαν στα επιδιωκόμενα επίπεδα του 1,8mmol/l στο τέλος της περιόδου πιλοδότησης διάρκειας 5 εβδομάδων, στο 51% της ομάδας του λανθανίου σε σύγκριση με 57% της ομάδας του ανθρακικού ασβεστίου. Μετά από 25 εβδομάδες θεραπείας, το ποσοστό τυχαίοποιημένων ασθενών που παρουσίαζε ελεγχόμενα επίπεδα φωσφορικών στον ορό ήταν παρόμοιο και στις δύο ομάδες, 29% στο ανθρακικό λανθάνιο και 30% στο ανθρακικό ασβέστιο (χρησιμοποιώντας μια προσέγγιση απουσία=αποτυχία). Τα μέσα επίπεδα φωσφορικών στον ορό μειώθηκαν κατά παρόμοιο ποσοστό και στις δύο ομάδες.

Περαιτέρω μελέτες μακροχρόνιας παράτασης έδειξαν διατήρηση του της μείωσης των φωσφορικών για ορισμένους ασθενείς μετά από συνεχή, τουλάχιστον 2 χρόνων, χορήγηση ανθρακικού λανθανίου.

Υπερασβεσταιμία αναφέρθηκε σε 0,4% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Fosrenol, σε σύγκριση με 20,2% σε συγκριτικές μελέτες, με φωσφοροδεσμευτικούς παράγοντες με βάση το ασβέστιο. Οι συγκεντρώσεις παραθορμόνης (PTH) του ορού μπορεί να εμφανίζουν διακυμάνσεις ανάλογα με την κατάσταση του ασβεστίου του ορού, των φωσφορικών και της βιταμίνης D του ασθενή. Το Fosrenol δεν φάνηκε να έχει άμεσες επιδράσεις στις συγκεντρώσεις PTH του ορού.

Από τα μέσα δεδομένα των μακροχρόνιων μελετών οστών παρατηρήθηκε με το πέρασμα του χρόνου μια αυξητική τάση των συγκεντρώσεων λανθανίου στα οστά του πληθυσμού ελέγχου, με τη μέση τιμή να τριπλασιάζεται μέσα σε 24 μήνες από τη βάση αναφοράς των 53 μg/kg. Σε ασθενείς που ακολούθησαν αγωγή με ανθρακικό λανθάνιο, η συγκέντρωση λανθανίου στα οστά αυξήθηκε κατά τη διάρκεια των πρώτων 12 μηνών της αγωγής με ανθρακικό λανθάνιο έως τη μέση τιμή των 1328μg/kg (εύρος 122-5513μg/kg). Οι μέσες συγκεντρώσεις και οι συγκεντρώσεις εύρους στους 18 και τους 24 μήνες ήταν παρόμοιες με εκείνες των 12 μηνών. Η μέση τιμή στους 54 μήνες ήταν 4246μg/kg (εύρος 1673-9792μg/kg).

Ζεύγη βιοψιών οστών (στη βάση αναφοράς και σε ένα ή δύο έτη) σε ασθενείς που τυχαίοποιήθηκαν είτε με Fosrenol είτε με ανθρακικό ασβέστιο σε μια μελέτη και ασθενείς που τυχαίοποιήθηκαν είτε με Fosrenol είτε με εναλλακτική θεραπεία σε δεύτερη μελέτη, δεν παρουσίασαν διαφορές στην ανάπτυξη ελαττωμάτων μεταλλοποίησης μεταξύ των ομάδων.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Καθώς η σύνδεση μεταξύ του λανθανίου και του φωσφόρου της διατροφής πραγματοποιείται στον αυλό του στομάχου και στο άνω λεπτό έντερο, η θεραπευτική αποτελεσματικότητα του Fosrenol δεν εξαρτάται από τα επίπεδα του λανθανίου στο πλάσμα.

Το λανθάνιο βρίσκεται στο περιβάλλον. Μέτρηση των παλιών επιπέδων σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, που δεν έλαβαν θεραπεία με ένυδρο ανθρακικό λανθάνιο, κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών Φάσης III, αποκάλυψε συγκεντρώσεις <0,05 ως 0,90 ng/mL

στο πλάσμα και <0,006 ως 1,0 µg/g στα δείγματα της βιοψίας οστών.

Απορρόφηση

Το ένυδρο ανθρακικό λανθάνιο έχει χαμηλή διαλυτότητα στο νερό (<0,01 mg/mL σε pH 7,5) και απορροφάται ελάχιστα μετά από χορήγηση από του στόματος. Η απόλυτη από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα υπολογίζεται ότι είναι <0,002% στους ανθρώπους.

Σε υγιείς εθελοντές, οι AUC και C_{max} του πλάσματος αυξήθηκαν ως συνάρτηση της δόσης, αλλά με λιγότερο ανάλογο τρόπο, μετά από εφάπαξ από του στόματος δόσεις 250 ως 1000 mg λανθανίου, γεγονός που βρίσκεται σε συμφωνία με την περιορισμένη, λόγω διαλυτοποίησης, απορρόφηση. Ο σχετικός χρόνος ημιζωής της αποβολής από το πλάσμα σε υγιείς εθελοντές ήταν 36 ώρες.

Σε ασθενείς υπό αιμοκάθαρση στους οποίους χορηγήθηκε για 10 ημέρες δόση 1000 mg λανθανίου 3 φορές ημερησίως, η μέση (\pm sd) ανώτερη συγκέντρωση πλάσματος ήταν 1,06 (\pm 1,04) ng/mL, και η μέση AUC_{last} ήταν 31,1 (\pm 40,5) ng.h/mL. Τακτική παρακολούθηση του επιπέδου αίματος σε 1707 ασθενείς υπό αιμοκάθαρση που έλαβαν ένυδρο ανθρακικό λανθάνιο για διάστημα ως 2 χρόνων δεν έδειξε καμία αύξηση στις συγκεντρώσεις λανθανίου στο πλάσμα κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου.

Κατανομή

Το λανθάνιο δεν συσσωρεύεται στο πλάσμα σε ασθενείς ή σε ζώα μετά από επαναλαμβανόμενη από του στόματος χορήγηση ένυδρου ανθρακικού λανθανίου. Το μικρό ποσοστό του από του στόματος χορηγούμενου λανθανίου που απορροφάται, συνδέεται εκτεταμένα με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (>99,7%) και σε μελέτες με ζώα, κατανεμήθηκε ευρέως σε συστηματικούς ιστούς, στα κυρίως οστά, το ήπαρ και το γαστρεντερικό σωλήνα, περιλαμβανομένων και των μεσεντερίων λεμφαδένων. Σε μακροχρόνιες μελέτες σε ζώα, οι συγκεντρώσεις λανθανίου σε αρκετούς ιστούς, συμπεριλαμβανομένων του γαστρεντερικού σωλήνα, των οστών και του ήπατος, αυξήθηκαν με το χρόνο σε επίπεδα αρκετών τάξεων μεγέθους πάνω από εκείνες στο πλάσμα. Μια σχετική σταθεροποιημένη κατάσταση του επιπέδου του λανθανίου επιτεύχθηκε σε ορισμένους ιστούς, π.χ. στο ήπαρ, ενώ τα επίπεδα στο γαστρεντερικό σωλήνα αυξήθηκαν με τη διάρκεια της θεραπείας. Οι αλλαγές στα επίπεδα λανθανίου στους ιστούς μετά τη διακοπή της θεραπείας ποίκιλαν μεταξύ των ιστών. Ένα σχετικά υψηλό ποσοστό λανθανίου παρέμεινε στους ιστούς για περισσότερο από 6 μήνες μετά τη διακοπή της χορήγησης (μέσο ποσοστό % που παρέμεινε στα οστά \leq 100% (επίμυες) και \leq 87% (σκύλοι), και στο ήπαρ \leq 6% (επίμυες) και \leq 82% (σκύλοι). Καμία ανεπιθύμητη ενέργεια δεν σχετίζεται με τη συγκέντρωση λανθανίου στους ιστούς, που παρατηρήθηκε σε μακροχρόνιες μελέτες σε ζώα με υψηλές από του στόματος χορηγούμενες δόσεις ανθρακικού λανθανίου (βλ. 5.3). (Βλ. ενότητα 5.1 για πληροφορίες σχετικά με αλλαγές στις συγκεντρώσεις λανθανίου σε βιοψίες οστών που ελήφθησαν από ασθενείς υπό αιμοκάθαρση μετά από ένα χρόνο θεραπείας με λανθάνιο, συγκριτικά με θεραπεία με φωσφοροδεσμευτικούς παράγοντες που περιέχουν ασβέστιο).

Μεταβολισμός

Το λανθάνιο δεν μεταβολίζεται.

Μελέτες σε ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια με ηπατική δυσλειτουργία δεν έχουν πραγματοποιηθεί. Σε ασθενείς με συνυπάρχουσες ηπατικές διαταραχές κατά την ένταξή τους σε κλινικές μελέτες Φάσης III, δεν υπήρξε κανένα στοιχείο αυξημένης έκθεσης του πλάσματος σε λανθάνιο ή επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας μετά τη θεραπεία με Fosrenol για περιόδους μέχρι και 2 χρόνια.

Αποβολή

Το λανθάνιο απεκκρίνεται κυρίως με τα κόπρανα, με μόνο γύρω στο 0,000031% μιας από του στόματος λαμβανόμενης δόσης να απεκκρίνεται μέσω των ούρων σε υγιείς εθελοντές (νεφρική κάθαρση περίπου 1mL/λεπτό, που αντιπροσωπεύει το <2% της συνολικής κάθαρσης πλάσματος).

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση σε ζώα, το λανθάνιο απεκκρίνεται κυρίως με τα κόπρανα (74% της δόσης), τόσο μέσω της χολής όσο και άμεσα διαμέσου του εντερικού τοιχώματος. Η νεφρική απέκκριση ήταν μικρότερης σημασίας.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα προκλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερους κινδύνους για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων ή γονοτοξικότητας.

Το ένυδρο ανθρακικό λανθάνιο μείωσε τη γαστρική οξύτητα σε επίμυες σε μια μελέτη φαρμακολογικής ασφάλειας.

Σε επίμυες στους οποίους χορηγήθηκαν υψηλές δόσεις ένυδρου ανθρακικού λανθανίου από την 6 ημέρα της κύησης έως την 20 ημέρα της λοχείας δεν υπήρξαν επιδράσεις στη μητέρα, αλλά παρατηρήθηκε μειωμένο βάρος στα νεογνά και καθυστερήσεις σε ορισμένους δείκτες ανάπτυξης (άνοιγμα ματιών και κόλπου). Σε κόνικλους στους οποίους χορηγήθηκαν υψηλές ημερήσιες δόσεις ένυδρου ανθρακικού λανθανίου κατά τη διάρκεια της κύησης, παρατηρήθηκε μητρική τοξικότητα με μειωμένη πρόσληψη φαγητού από τη μητέρα και αύξηση σωματικού βάρους, μείωση των εμφυτεύσεων και αύξηση των απωλειών μετά την εμφύτευση και μειωμένο βάρος νεογνών.

Το ένυδρο ανθρακικό λανθάνιο δεν ήταν καρκινογόνο σε ποντίκια ή επίμυες. Στα ποντίκια, παρατηρήθηκε μια αύξηση στα γαστρικά αδενώματα στην ομάδα υψηλής δόσης (1500 mg/kg/ημέρα). Η νεοπλασματική αντίδραση των ποντικών θεωρείται ότι σχετίζεται με μια παρόξυνση των αυτόματων παθολογικών στομαχικών αλλαγών και είναι μικρής κλινικής σημασίας.

Μελέτες σε ζώα έδειξαν απόθεση λανθανίου σε ιστούς, κυρίως στο γαστρεντερικό σωλήνα, στους μεσεντέριους λεμφαδένες, στο ήπαρ και στα οστά (βλ. ενότητα 5.2). Ωστόσο, ισόβιες μελέτες σε υγιή ζώα δεν υποδεικνύουν κίνδυνο για τον άνθρωπο από τη χρήση του Fosrenol. Ειδικές μελέτες αναστοξικότητας δεν έχουν πραγματοποιηθεί.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΑ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Δεξτράνες (ένυδρες)

Κολλοειδές άνυδρο οξείδιο του πυριτίου

Στεατικό μαγνήσιο

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν απαιτεί ειδικές συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Λευκά κυλινδρικά φιαλίδια από πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας (HDPE) με σπείρωμα από ρεγίον και βιδωτό πώμα ασφαλείας για παιδιά από πολυπροπυλένιο.

Μεγέθη συσκευασίας

20, 45, 90, 100, 200 δισκία. Πιθανόν να μη διατίθενται στην αγορά όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ειδικές προφυλάξεις για την απόρριψη

Καμία ειδική υποχρέωση

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd
Hampshire International Business Park
Chineham
Basingstoke
Hampshire, RG24 8EP

United Kingdom

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

43066/23-06-2010

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

19-1-2006

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

23-06-2010