****

8. februar 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Fosrenol, oralt pulver (Orifarm)**

1. **D.SP.NR.**

22710

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

Fosrenol

1. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert brev indeholder 750 mg lanthanum (som lanthanumcarbonathydrat).

Hvert brev indeholder 1000 mg lanthanum (som lanthanumcarbonathydrat

*Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på*

Hvert brev indeholder desuden 641,7 mg dextrater, der indeholder glucose.

Hvert brev indeholder desuden 855,6 mg dextrater, der indeholder glucose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

1. **LÆGEMIDDELFORM**

Oralt pulver (Orifarm)

1. **KLINISKE OPLYSNINGER**
   1. **Terapeutiske indikationer**

Fosrenol er indiceret til voksne patienter som fosfatbindende middel til anvendelse til kontrol af hyperfosfatæmi hos patienter med kronisk nyresvigt, der er i hæmodialyse eller kontinuerlig ambulant peritonealdialyse (CAPD). Fosrenol er desuden indiceret til voksne patienter med kronisk nyresygdom, der ikke er i dialyse, og som har serumfosfatniveauer på ≥ 1,78 mmol/l, hvor en diæt med lavt fosfatindhold alene ikke er tilstrækkeligt til at kontrollere serumfosfatniveauerne.

* 1. **Dosering og indgivelsesmåde**

Fosrenol er beregnet til oral anvendelse.

Fosrenol oralt pulver er beregnet til opblanding med en lille mængde blød mad (fx æblemos eller lignende fødevare), der indtages straks derefter (inden for 15 minutter). Brevet må ikke åbnes, før det er klar til brug. Fosrenol oralt pulver må ikke gemmes til senere brug, når det først er opblandet med mad. Fosrenol oralt pulver er uopløseligt og må ikke opløses i væske med henblik på indgift.

*Voksne, herunder ældre patienter (>65 år)*

Fosrenol skal tages sammen med et måltid eller straks derefter, og den daglige dosis skal fordeles mellem måltiderne. Patienterne skal følge de anbefalede diæter, således at indtagelsen af fosfat og væske er kontrolleret. Fosrenol er et oralt pulver, der er beregnet til opblanding med blød mad, så der ikke er behov for også at indtage væske. Serumfosfatniveauerne skal monitoreres, og dosis af Fosrenol titreres hver 2. til 3. uge, indtil et acceptabelt serumfosfatniveau er nået, og med regelmæssig monitorering derefter. Titrering af dosis kan gennemføres med tyggetabletterne, da de fås i flere styrker med mulighed for mindre stigninger i dosis.

Kontrol af serumfosfatniveauet er påvist ved doser startende fra 750 mg pr. dag. Den maksimale dosis, der er undersøgt i kliniske forsøg med et begrænset antal patienter, er 3750 mg. Patienter, der reagerer på behandling med lanthanum, opnår normalt acceptable serumfosfatniveauer ved doser på 1500 – 3000 mg lanthanum om dagen.

*Pædiatrisk population*

Fosrenols sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt (se pkt. 4.8 og 5.1). Tilgængelige data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives anbefalinger vedrørende dosering.

*Nedsat leverfunktion*

Virkningen af nedsat leverfunktion på farmakokinetikken for Fosrenol er ikke undersøgt. På grund af præparatets virkningsmekanisme og den manglende levermetabolisme bør dosis ikke ændres i forbindelse med nedsat leverfunktion, men patienten bør monitoreres nøje (se pkt. 4.4 og 5.2).

* 1. **Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Hypofosfatæmi.

* 1. **Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Der er påvist lanthanumaflejringer i vævet med Fosrenol i dyreforsøg. I 105 knoglebiopsier fra patienter behandlet med Fosrenol, visse i op til 4½ år, blev der med tiden bemærket stigende niveauer af lanthanum (se pkt. 5.1). Der er blevet rapporteret tilfælde af deponering af lanthanum i den gastrointestinale mucosa, primært efter langvarig brug. Der er påvist lanthanumaflejringer i den gastroduodenale mucosa ved endoskopi i form af hvidlige læsioner i forskellige størrelser og former. Der er desuden identificeret forskellige patologiske karakteristika i den gastroduodenale mucosa med lanthanumaflejringer, såsom kronisk eller aktiv inflammation, glandulær atrofi, regenerative forandringer, foveolær hyperplasi, intestinal metaplasi og neoplasi.

Anvendelse af Fosrenol i kliniske forsøg i mere end 2 år er aktuelt begrænset. Behandling af patienter med Fosrenol i op til 6 år har dog ikke vist nogen ændring i fordels-/risikoprofilen.

Der har været rapporteret om tilfælde med obstruktion af mave-tarm-kanalen, paralytisk ileus, subileus og perforering af mave-tarm-kanalen i forbindelse med lanthanum, hvoraf nogle krævede operation eller indlæggelse (se punkt 4.8).

Udvis forsigtighed hos alle patienter, der er prædisponerede for obstruktion af mave-tarm-kanalen, paralytisk ileus, subileus og perforering, for eksempel patienter med ændringer i mave-tarm-anatomien (f.eks. diverticulosis coli, peritonitis, tidligere kirurgiske indgreb i mave-tarm-kanalen, cancer i mave-tarm-kanalen og ulceration i mave-tarm-kanalen), hypomotilitet (f.eks. obstipation eller diabetisk gastroparese), og når det anvendes med lægemidler, der vides at forstærke disse virkninger.

Under behandlingen med lanthanumcarbonat skal læger og patienter være opmærksomme på tegn og symptomer på gastrointestinale forstyrrelser, især forstoppelse og abdominalsmerter/abdominal distension, hvilket kan indikere tarmobstruktion, ileus eller subileus.

Behandlingen med lanthanumcarbonat skal revurderes hos patienter, der udvikler svær forstoppelse eller andre svære gastrointestinale tegn og symptomer.

Patienter med akut peptisk ulcus, ulcerativ colitis, Crohns sygdom eller tarmobturation har ikke været inkluderet i kliniske forsøg med Fosrenol.

Patienter med nyreinsufficiens kan udvikle hypocalcæmi. Fosrenol indeholder ikke calcium. Serumcalciumniveauerne bør derfor monitoreres med regelmæssige intervaller hos denne patientpopulation, og der bør gives passende tilskud.

Lanthanum metaboliseres ikke af leverenzymer, men udskilles sandsynligvis i galde. Tilstande, der medfører udtalt reduktion af galdegennemstrømningen, kan være forbundet med gradvis langsommere eliminering af lanthanum, som kan medføre højere plasmaniveauer og øget aflejring af lanthanum i væv (se pkt. 5.2 og 5.3). Da leveren er det vigtigste organ for eliminering af absorberet lanthanum, anbefales monitorering af leverfunktion.

Fosrenol skal seponeres, hvis patienten udvikler hypofosfatæmi.

Abdominale røntgenbilleder af patienter, der får lanthanumcarbonat, kan have det røntgenabsorberende udseende, som er typisk for et billeddiagnostisk middel.

Bør ikke anvendes til pa­tienter med glucose/galactosemal­ab­sorption.

* 1. **Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Lanthanumcarbonathydrat kan øge den gastriske pH-værdi*.* Det anbefales, at stoffer, der vides at interagere med antacider, ikke indtages inden for 2 timer før og efter dosering med Fosrenol(fx chloroquin, hydroxychloroquin og ketoconazol).

Hos raske forsøgsdeltagere var absorptionen af og farmakokinetikken for lanthanum ikke påvirket af samtidig indgift af citrat.

Serumniveauerne af fedtopløselig vitamin A, D, E og K var ikke påvirket af indgift af Fosrenol i kliniske forsøg.

Undersøgelser med raske frivillige har vist, at samtidig indgift af Fosrenol og digoxin, warfarin eller metoprolol ikke medfører klinisk relevante ændringer i den farmakokinetiske profil for disse præparater.

I simuleret mavesyre dannede lanthanumcarbonathydrat ikke uopløselige komplekser med warfarin, digoxin, furosemid, phenytoin, metoprolol eller enalapril, hvilket tyder på en ringe mulighed for, at absorptionen af disse præparater påvirkes.

Dog er interaktioner med præparater såsom tetracyklin og doxycyklin teoretisk mulige, og hvis disse stoffer skal indgives samtidig, anbefales det, at de ikke tages inden for 2 timer før eller efter dosering med Fosrenol.

Biotilgængeligheden af oral ciprofloxacin var nedsat med cirka 50 %, da det blev taget sammen med Fosrenol i et enkeltdosisforsøg med raske frivillige. Det anbefales, at orale formuleringer med floxacin tages mindst 2 timer inden eller 4 timer efter Fosrenol.

Fosfatbindere (herunder Fosrenol) har vist sig at reducere absorptionen af levothyroxin. Substitutionsbehandling med thyreoideahormon bør derfor ikke tages inden for 2 timer før eller efter dosering med Fosrenol, og nøjere monitorering af TSH-niveauerne anbefales for patienter, der får begge lægemidler.

Lanthanumcarbonathydrat er ikke et substrat for cytokrom P450 og hæmmer ikke signifikant aktiviteterne hos de vigtigste humane cytokrom P450-isoenzymer CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9 eller CYP2C19 in vitro.

* 1. **Graviditet og amning**

Graviditet

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af Fosrenol til gravide kvinder.

Et enkelt forsøg på rotter viste reproduktionstoksicitet (forsinket øjenåbning og kønsmodning) samt nedsat vægt hos afkommet ved højere doser (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker kendes ikke. Fosrenol bør ikke anvendes under graviditeten.

Amning

Det er ukendt, om lanthanum udskilles i human mælk. Udskillelsen af lanthanum i modermælk er ikke undersøgt på dyr. Der skal udvises forsigtighed i beslutningen om, hvorvidt amning skal fortsætte/afbrydes, eller behandling med Fosrenol skal fortsætte/seponeres, idet barnets potentielle fordele ved amning opvejes mod moderens potentielle fordele ved behandling.

Fertilitet

Der findes ingen data vedrørende fertiliteten ved anvendelse af lanthanumcarbonat til mennesker*.* I toksikologistudier af rotter havde lanthanumcarbonat ingen utilsigtede virkninger på fertiliteten.

* 1. **Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning

Fosrenol kan fremkalde svimmelhed og vertigo, som kan nedsætte evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

* 1. **Bivirkninger**

Sikkerheden ved anvendelse af lanthanumcarbonat til patienter er undersøgt i et antal kliniske forsøg. De hyppigst indberettede lægemiddelbivirkninger er,bortset fra hovedpine og allergiske hudreaktioner, gastrointestinale i beskaffenhed. Disse bivirkninger minimeres ved at tage Fosrenol sammen med mad og aftager generelt med tiden, når doseringen fortsætter (se pkt. 4.2).

Følgende konvention er anvendt til angivelse af hyppigheden af lægemiddelbivirkninger: Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |
| --- | --- |
| **Infektioner og parasitære sygdomme** |  |
| Ikke almindelig | Gastroenteritis, laryngitis |
| **Blod og lymfesystem** |  |
| Ikke almindelig | Eosinofili |
| **Det endokrine system** |  |
| Ikke almindelig | Hyperparathyreoidisme |
| **Metabolisme og ernæring** |  |
| Almindelig | Hypocalcæmi |
| Ikke almindelig | Hypercalcæmi, hyperglykæmi, hyperfosfatæmi, hypofosfatæmi, anoreksi, øget appetit |
| **Nervesystemet** |  |
| Meget almindelig | Hovedpine |
| Ikke almindelig | Svimmelhed, ændret smagssans |
| **Øre og labyrint** |  |
| Ikke almindelig | Vertigo |
| **Mave-tarm-kanalen\*** |  |
| Meget almindelig | Abdominale smerter, diaré, kvalme, opkastning |
| Almindelig | Obstipation, dyspepsi, flatulens |
| Ikke almindelig | Paralytisk ileus, subileus, mekanisk ileus, irritabel tarmsyndrom, øsofagitis, stomatitis, tynd afføring, fordøjelsesbesvær, gastroinstestinal forstyrrelse (ikke specificeret), mundtørhed, tandproblemer, opstød |
| Sjælden | Perforering af tarmen |
| **Hud og subkutane væv** |  |
| Ikke almindelig | Alopeci, øget svedtendens |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  |
| Ikke almindelig | Arthralgi, myalgi, osteoporose |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |  |
| Ikke almindelig | Asteni, brystsmerter, træthed, utilpashed, perifert ødem, smerter, tørst |
| **Undersøgelser** |  |
| Ikke almindelig | Forhøjet blodaluminium, stigning i GGT, stigninger i levertransaminaser, forhøjet alkalisk fosfatase, vægttab |
| Ikke kendt | Tilstedeværelse af produktrester1 |

1Se advarslen om lanthanumaflejringer i den gastrointestinale mucosa i pkt. 4.4 ’Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen’.

\*I et klinisk forsøg med raske frivillige var forekomsten af gastrointestinale bivirkninger højere efter indgift af Fosrenol i formuleringen oralt pulver (13 deltagere, 18,3 %) end efter indgift af tyggetabletter (4 deltagere, 6,6 %).

*Erfaring efter markedsføring af produktet:* I forbindelse med anvendelse af Fosrenol efter godkendelsen er der indberettet tilfælde af allergiske hudreaktioner (herunder udslæt, urticaria og pruritus), som viser en tæt tidsmæssig sammenhæng med behandling med lanthanumcarbonat. I kliniske forsøg er der observeret allergiske hudreaktioner i både gruppen på Fosrenol og placebo/aktiv komparator med hyppigheden ’meget almindelig’ (≥1/10).

Selvom der har været yderligere et antal isolerede indberettede reaktioner, anses ingen af disse for at være uventede for denne patientpopulation.

Der er observeret forbigående QT-ændringer, men disse var ikke forbundet med en stigning i bivirkninger i hjertet.

*Pædiatrisk population*

Hyppighed, type og sværhedsgrad af bivirkninger hos børn er ikke fuldstændig fastlagt. Der eksisterer i særdeleshed usikkerhed vedrørende akkumulationen i knogler og risiko for væksthæmning ved behandling af børn.

*Indberetning af formodede bivirkninger*

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

* 1. **Overdosering**

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering. Den højeste daglige dosis lanthanum, der er indgivet til raske frivillige i fase I-forsøg, var 4718 mg, der blev givet i 3 dage. De observerede virkninger var milde til moderate og omfattede kvalme og hovedpine.

* 1. **Udlevering**

B

1. **FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**
2. **Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: V03A E03. Lægemidler til behandling af hyperkaliæmi og hyperfosfatæmi,

* 1. **Farmakodynamiske egenskaber**

Fosrenol indeholder lanthanumcarbonathydrat. Lanthanumcarbonathydrats aktivitet som fosfatbinder afhænger af den høje affinitet af lanthanumionerne, som frigives fra carbonatsaltet i mavens syremiljø, til fosfat i kosten. Der dannes uopløseligt lanthanumfosfat, som reducerer absorptionen af fosfat fra mave-tarm-kanalen.

Hos raske forsøgsdeltagere, der fik Fosrenol 3 gange daglig i 3 dage som oralt pulver eller tyggetabletter, blev det på baggrund af udskillelsen af fosfat gennem urin konstateret, at Fosrenol oralt pulver farmakodynamisk var ækvivalent med tyggetabletter.

*Information fra forsøg med anvendelse af tyggetabletter*

I alt 1.130 patienter med kronisk nyresvigt, der blev behandlet med hæmodialyse som vedligeholdelse eller CAPD, blev undersøgt i to fase II- og to fase III-forsøg. Tre forsøg var placebokontrollerede (1 fast dosis og 2 titrerede doser), og i ét forsøg blev calciumcarbonat anvendt som aktiv komparator. I disse forsøg fik 1016 patienter lanthanumcarbonat, 267 fik calciumcarbonat, og 176 fik placebo.

To placebokontrollerede, randomiserede forsøg inkluderede patienter i dialyse efter udvaskning fra tidligere fosfatbindere. Efter titrering af lanthanumcarbonat, så der opnåedes et serumfosfatniveau på mellem 1,3 og 1,8 mmol/l i et forsøg (doser på op til 2250 mg/dag) eller ≤1,8 mmol/l i et andet forsøg (doser på op til 3000 mg/dag), blev patienterne randomiseret til lanthanumcarbonat eller placebo som vedligeholdelsesbehandling. Efter den randomiserede, placebokontrollerede fase på 4 uger steg serumfosfatkoncentrationen mellem 0,5 og 0,6 mmol/l i placebogruppen i begge forsøg sammenlignet med patienter, der fortsatte i behandling med lanthanumcarbonat. Af de patienter, der var i behandling med lanthanumcarbonat, opretholdt 61 % en respons sammenlignet med 23 % af patienterne på placebo.

Forsøget med en aktiv komparator viste, at serumfosfatniveauerne var reduceret til målniveauer på 1,8 mmol/l efter den 5-ugers titreringsperiode hos 51 % i lanthanum-gruppen sammenlignet med 57 % i gruppen på calciumcarbonat. I uge 25 var procentdelen af randomiserede patienter, der udviste kontrollerede serumfosfatniveauer, nogenlunde ens i de to behandlingsgrupper; 29 % på lanthanum og 30 % på calciumcarbonat (med anvendelse af en fremgangsmåde, hvor manglende data=fejl). De gennemsnitlige serumfosfatniveauer var reduceret med en tilsvarende sats i begge behandlingsgrupper.

Yderligere langsigtede forsøgsudvidelser har vist, at reduktionen af fosfatniveauet blev opretholdt for nogle patienter efter fortsat indgift af lanthanumcarbonat i mindst 2 år.

Der blev indberettet hypercalcæmi hos 0,4 % af patienterne med Fosrenol sammenlignet med 20,2 % på de calciumbaserede bindere i komparative forsøg. PTH-koncentrationerne i serum kan svinge, afhængigt af patientens status for så vidt angår serumcalcium, fosfat og vitamin D. Fosrenol har ikke vist sig at have nogen direkte virkninger på PTH-koncentrationerne i serum.

I de langsigtede knogleundersøgelser blev der ud fra gennemsnitsdataene observeret en tendens over tid til stigende lanthanumkoncentrationer i knogler hos kontrolpopulationen, hvor medianen steg til det tredobbelte fra en baselineværdi på 53 μg/kg efter 24 måneder. Hos patienter, der blev behandlet med lanthanumcarbonat, steg koncentrationen af lanthanum i knogler i de første 12 måneders behandling med lanthanumcarbonat til en median på 1328 μg/kg (intervallet 122 til 5513 μg/kg). Median- og intervalkoncentrationerne efter 18 og 24 måneder svarede til koncentrationerne efter 12 måneder. Medianen efter 54 måneder var 4246 μg/kg (interval 1673 til 9792 μg/kg).

Parrede knoglebiopsier (ved baseline og efter et eller to år) fra patienter, der var randomiserede til enten Fosrenol eller calciumcarbonat i ét forsøg, og patienter, der var randomiserede til enten Fosrenol eller anden behandling i et andet forsøg, viste ingen forskelle grupperne imellem i udviklingen af mineraliseringsdefekter.

*Pædiatrisk population*

Der blev udført et åbent studie med henblik på at undersøge Fosrenols virkning og sikkerhed hos pædiatriske patienter med hyperfosfatæmi og kronisk nyresygdom og i dialyse. Studiet opnåede ikke det oprindeligt planlagte antal deltagere, der krævedes for statistisk non-inferioritetssammenligning med calciumcarbonat, hvorfor kun en beskrivende analyse af de endelige data blev gennemført. Blandt de 52 patienter i FAS populationen, som blev eksponeret for lanthanumkarbonat i delstudie 2b og 3, indgik 51 patienter i delstudie 2b, hvoraf 10 patienter stoppede, imens 42 patienter indgik i delstudie 3, hvoraf 7 patienter stoppede. Totaleksponering var 26,4 patientår og observationstiden var 36,8 patientår.

Efter 8 ugers behandling med Fosrenol opnåede 35 % af de deltagere, der var inkluderet i den primære analysepopulation, målniveauerne for fosfor i serum som fastsat i Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDOQI) (dvs. <1,94 mmol/L for patienter <12 år; <1,78 mmol/L for patienter mellem 12 og 18 år).

Der blev ikke identificeret nogen nye signifikante bivirkninger med lanthanumkarbonat i studiet hos pædiatriske forsøgspersoner med kronisk nyresygdom, som var i dialyse, ved en gennemsnitlig daglig dosis på 1,705 mg (median 1,500 mg).

* 1. **Farmakokinetiske egenskaber**

Da bindingen mellem lanthanum og fosfatindtagelsen opstår i lumen af maven og den øverste del af tyndtarmen, afhænger den terapeutiske virkning af Fosrenol ikke af niveauerne af lanthanum i plasma.

Lanthanum findes i omgivelserne. Måling af baggrundsniveauerne hos patienter med kronisk nyresvigt, der ikke var behandlet med lanthanumcarbonathydrat, i kliniske fase III-forsøg viste koncentrationer på <0,05 til 0,90 ng/ml i plasma og <0,006 til 1,0 μg/g i knoglebiopsiprøver.

*Absorption*

Hos raske frivillige forsøgsdeltagere, der fik Fosrenol 3 gange daglig i 3 dage som oralt pulver eller tyggetabletter, var den systemiske eksponering for lanthanum (baseret på AUC0-48 og Cmax) cirka 30 % højere og mere variabel efter indgift af Fosrenol oralt pulver end Fosrenol tyggetabletter. Ved sammenligning med dataene for den tyggetablet (se nedenfor) svarer den systemiske eksponering, der opstår med det orale pulver, stadig til en absolut biotilgængelighed på <0,002 %.

Hos børn og unge med hyperfosfatæmi og kronisk nyresygdom og i dialyse, der blev doseret med oralt pulver om morgenen efter morgenmaden, absorberedes lanthanum langsomt med et tmax, som typisk indtraf inden for 3 til 8 timer efter administrationen, men i visse tilfælde så sent som 12 til 24 timer efter en enkelt dosis. Lanthanums farmakokinetiske profil hos pædiatriske patienter udviste høj variabilitet med en variationskoefficient (CV) for lanthanum Cmax og AUC, der var højere end 100 %. Halveringstiden (t½) for lanthanum kunne ikke estimeres hos alle deltagere, men middel t½ var cirka 19 timer (intervallet 5 til 35 timer).

*Information fra forsøg med anvendelse af tyggetabletter*

Lanthanumcarbonathydrat har lav vandopløselighed (<0,01 mg/ml ved pH 7,5) og absorberes minimalt efter oral indgift. Den absolutte orale biotilgængelighed skønnes at være <0,002 % hos mennesker.

Hos raske forsøgsdeltagere steg AUC og Cmax i plasma som en funktion af dosis, men på en mindre end proportionel måde efter enkelte orale doser på 250 til 1000 mg lanthanum, hvilket svarer til en opløsningsbegrænset absorption. Den tilsyneladende plasmahalveringstid hos raske forsøgsdeltagere var 36 timer.

Hos patienter i nyredialyse, der fik lanthan 1000 mg 3 gange daglig i 10 dage, var den gennemsnitlige (± sd) maksimale plasmakoncentration 1,06 (± 1,04) ng/ml, og gennemsnitlig AUClast var 31,1 (± 40,5) ng·t/ml. Regelmæssig monitorering af blodniveauet hos 1707 patienter i nyredialyse, der fik lanthanumcarbonathydrat i op til 2 år, viste ingen stigning i lanthanumkoncentrationerne i plasma i denne periode.

*Fordeling*

Lanthanum akkumuleres ikke i plasma hos patienter eller dyr efter gentagen oral indgift af lanthanumcarbonathydrat. Den lille fraktion af oralt indgivet lanthanum, der absorberes, bindes i stor udstrækning til plasmaproteiner (>99,7 %) og var i dyreforsøg i vidt omfang distribueret til systemisk væv, fortrinsvis knogle, lever og mave-tarm-kanalen, herunder de mesenteriale lymfeknuder. I langsigtede dyreforsøg steg koncentrationerne af lanthanum over tid i flere væv, herunder mave-tarm-kanalen, knogler og lever, til niveauer, der var adskillige størrelsesordener over koncentrationerne i plasma. Et tilsyneladende steady-state-niveau af lanthanum blev opnået i visse væv, fx leveren, hvorimod niveauerne i mave-tarm-kanalen steg i takt med behandlingens varighed. Ændringer i niveauerne af lanthan i væv efter seponering af behandlingen varierede efter vævsdel. En forholdsvis høj andel af lanthanum blev bevaret i væv i mere end 6 måneder efter afbrydelse af doseringen (median % bevaret i knogler ≤100 % [rotter] og ≤87 % [hunde] og i lever ≤6 % [rotter] og ≤82 % [hunde]). Ingen bivirkninger var forbundet med den aflejring af lanthanum i væv, der er observeret i langsigtede dyreforsøg med høje orale doser lanthanumcarbonat (se pkt. 5.3). (Se pkt. 5.1 for oplysninger om ændringer i koncentrationerne af lanthan i knoglebiopsier, der er taget fra patienter i nyredialyse efter 1 års behandling med fosfatbindere, der indeholdt lanthanum, sammenlignet med fosfatbindere med calcium).

Middel lanthanum Cmax og AUClast hos børn (<12 år), der fik en enkelt 500‑mg dosis lanthanumcarbonat var cirka en tredjedel af værdien, som sås hos unge (≥12 år), der fik 1000 mg lanthanumcarbonat (henholdsvis middel Cmax 0,214 ng/ml vs. 0,646 ng/ml, og middel AUClast 2,57 ng·t/ml vs. 8,31 ng·t/ml).

*Biotransformation*

Lanthanum metaboliseres ikke.

Der er ikke udført undersøgelser af patienter med kronisk nyresvigt og leverinsufficiens. Hos patienter, der havde samtidige leversygdomme på tidspunktet for indtrædelse i kliniske fase III-forsøg, var der ingen tegn på øget plasmaeksponering for lanthanum eller forværring af leverfunktionen efter behandling med Fosrenol i op til 2 år.

*Elimination*

Lanthanum udskilles fortrinsvis i fæces, og kun cirka 0,000031 % af en oral dosis udskilles gennem urinen hos raske forsøgsdeltagere (nyreclearance cirka 1 ml/min., hvilket udgør

<2 % af den samlede plasmaclearance).

Efter intravenøs indgift til dyr udskilles lanthanum fortrinsvis i fæces (74 % af dosis), både via galde og direkte overførsel på tværs af tarmvæggen. Udskillelse gennem nyrerne var mindre betydelig.

* 1. **Prækliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, fertilitet samt genotoksicitet.

Lanthanumcarbonathydrat reducerede gastrisk surhedsgrad hos rotter i en undersøgelse af sikkerhedsfarmakologien.

Hos rotter, der fik administreret høje doser af lanthanumcarbonathydrat fra dag 6 i drægtighedsperioden til dag 20 post partum, var der ingen maternelle virkninger, men der blev observeret reduceret vægt hos afkommet og forsinkelser i visse udviklingsmæssige markører (øjne og vaginalåbning). Hos kaniner, der fik administreret høje daglige doser lanthanumcarbonathydrat i drægtighedsperioden, blev der observeret maternel toksicitet sammen med reduceret maternel foderindtagelse og reduceret stigning i kropsvægt, øgede pre og post implementeringstab og nedsat vægt hos afkommet.

Lanthanumcarbonathydrat var ikke karcinogent hos mus eller rotter. Hos mus blev der observeret en stigning i gastriske glandeladenomer i gruppen med høj dosering (1500 mg/kg/dag). Den neoplastiske respons hos mus anses for at være forbundet med en forværring af spontane patologiske forandringer i maven og for at have ringe klinisk signifikans.

Dyreforsøg har påvist aflejring af lanthanum i væv, hovedsageligt i mave-tarm-kanalen, de mesenteriale lymfeknuder, leveren og knoglerne (se pkt. 5.2). Livstidsundersøgelser af raske dyr indikerer ingen risiko for mennesker ved brugen af Fosrenol. Der er ikke udført specifikke undersøgelser af immunotoksiciteten.

1. **FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**
   1. **Hjælpestoffer**

Dextrater (hydrerede)

Kolloid vandfri silica

Magnesiumstearat

* 1. **Uforligeligheder**

Ikke relevant.

* 1. **Opbevaringstid**

3 år.

* 1. **Særlige opbevaringsforhold**

Ingen særlige opbevaringsbetingelser.

**6.5** **Emballagetyper og pakningsstørrelser**

2,1 g oralt pulver i breve, der er dannet fra et laminat af terephthalat/aluminium/polyethylen.

2,8 g oralt pulver i breve, der er dannet fra et laminat af terephthalat/aluminium/polyethylen.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orifarm A/S

Energivej 15

5260 Odense S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

750 mg: 68438

1000 mg: 68441

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

8. februar 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-