

25. marts 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Lanthanum "Orifarm", tyggetabletter**

**0. D.SP.NR.**

33643

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lanthanum "Orifarm"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

500 mg

Hver tyggetablet indeholder lanthanumcarbonatoctahydrat svarende til 500 mg lanthanum.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Tyggetabletterne indeholder desuden gennemsnitligt 861 mg dextrater, der indeholder glucose.

750 mg

Hver tyggetablet indeholder lanthanumcarbonatoctahydrat svarende til 750 mg lanthanum.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Tyggetabletterne indeholder desuden gennemsnitligt 1292 mg dextrater, der indeholder glucose.

1000 mg

Hver tyggetablet indeholder lanthanumcarbonatoctahydrat svarende til 1000 mg lanthanum.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Tyggetabletterne indeholder desuden gennemsnitligt 1722 mg dextrater, der indeholder glucose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tyggetabletter

Lanthanum "Orifarm" 500 mg tyggetabletter

Hvide, runde tabletter præget med ‘500’ på den ene side og med en diameter på 18 mm og en tykkelse på 5 mm.

Lanthanum "Orifarm" 750 mg tyggetabletter

Hvide, runde tabletter præget med ‘750’ på den ene side og med en diameter på 20 mm og en tykkelse på 7 mm.

Lanthanum "Orifarm" 1000 mg tyggetabletter

Hvide, runde tabletter præget med ‘1000’ på den ene side og med en diameter på 22 mm og en tykkelse på 7 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Lanthanum "Orifarm" er indiceret til voksne patienter som fosfatbindemiddel ved behandling af hyperfosfatæmi hos patienter med kronisk nyresvigt i hæmodialyse eller Kontinuerlig Ambulant Peritoneal Dialyse (CAPD). Lanthanum "Orifarm" er også indiceret til behandling af voksne patienter med kronisk nyresygdom, der ikke er i dialyse, som har serumfosfatniveauer ≥ 1,78 mmol/l, og hvor en diæt med lavt indhold af fosfat ikke er tilstrækkelig til at kontrollere serumfosfatniveauerne.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Voksne, inklusive ældre (> 65 år)*

Lanthanum "Orifarm" bør indtages sammen med eller straks efter et måltid med den daglige dosis fordelt over måltiderne.

Patienter bør følge den anbefalede diætkost med henblik på at regulere deres fosfat- og væskeindtag. Lanthanum "Orifarm" fås som en tyggetablet, hvilket betyder, at der ikke er behov for at indtage ekstra væske. Serumfosfatkoncentrationer bør kontrolleres og dosis af Lanthanum "Orifarm" justeres hver 2. til 3. uge, indtil der opnås en acceptabel serumfosfatkoncentration, hvorefter regelmæssig kontrol foretages.

Kontrol af serumfosfatkoncentrationen er blevet vist ved doser startende fra 750 mg pr dag. Den maksimale dosis, der er blevet undersøgt i kliniske studier med et begrænset antal patienter, er 3750 mg. Patienter, som responderer på lanthanum-behandling, opnår normalt acceptable serumfosfatkoncentrationer ved doser på 1500-3000 mg lanthanum pr. dag.

*Pædiatrisk population*

Lanthanum "Orifarm"s sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt (se pkt. 4.8 og 5.1). Aktuelt tilgængelige data er beskrevet i pkt. 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives anbefalinger vedrørende dosering.

*Nedsat leverfunktion*

Påvirkningen af nedsat leverfunktion på Lanthanum "Orifarm"s farmakokinetik er ikke blevet undersøgt. På grund af dets virkningsmekanisme og manglende metabolisme i leveren er der ikke grund til at nedsætte dosis ved nedsat leverfunktion, men patienten skal overvåges nøje (se pkt. 4.4 og 5.2).

Administration

Lanthanum "Orifarm" er til oral anvendelse.

Tabletterne skal tygges helt og må ikke sluges hele. Tabletterne kan knuses, så de er nemmere at tygge. Der findes andre lægemiddelformer på markedet til patienter, der har svært ved at tygge tabletterne (se pkt. 4.4).

**4.3 Kontraindikationer**

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

Hypofosfatæmi.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

I dyrestudier er der påvist lanthanumaflejringer i væv ved brug af lanthanumcarbonat. I 105 knoglebiopsier fra patienter, der blev behandlet med lanthanumcarbonat, nogle af dem i op til 4 ½ år, blev der med tiden observeret stigende niveauer af lanthanum (se pkt. 5.1). Der er rapporteret tilfælde af aflejring af lanthanum i den gastrointestinale slimhinde, hovedsageligt efter langvarig brug. Der er ved endoskopi påvist lanthanumaflejringer i den gastroduodenale slimhinde i form af hvidlige læsioner i forskellige størrelser og former. Der er desuden identificeret forskellige patologiske karakteristika i den gastroduodenale slimhinde ved lanthanumaflejringer, såsom kronisk eller aktiv inflammation, glandulær atrofi, regenerative forandringer, foveolær hyperplasi, intestinal metaplasi og neoplasi.

Data om lanthanumcarbonat i kliniske forsøg, der er ældre end 2 år, er i øjeblikket begrænset. Behandling af patienter med lanthanumcarbonat i op til 6 år har dog ikke vist nogen ændring i benefit/risk-forholdet.

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

Behandling med lanthanumcarbonat må kun anvendes efter grundig overvejelse hos patienter, der er prædisponerede for gastrointestinal obstruktion, ileus, subileus og perforering, f.eks. patienter med ændringer i den gastrointestinale anatomi (f.eks. divertikelsygdom, peritonitis, anamnese med gastrointestinal kirurgi, gastrointestinal cancer og gastrointestinal ulceration), hypomotilitet (f.eks. obstipation eller diabetisk gastroparese), og når det anvendes til personer sammen med lægemidler, der vides at forstærke disse virkninger.

For alle patienter gælder det, at læger og patienter skal være opmærksomme på tegn og symptomer på gastrointestinale forstyrrelser, især obstipation og abdominal­smerter/abdominal distension, hvilket kan indikere tarmobstruktion, ileus eller subileus under behandling med lanthanumcarbonat.

Seponering af lanthanumcarbonat anbefales hos patienter, der udvikler svær forstoppelse eller andre svære gastrointestinale tegn og symptomer, uanset prædisponerende tilstande.

Patienter med akut mavesår, ulcerativ colitis, Crohns sygdom eller tarmobstruktion blev ikke inkluderet i de kliniske studier med lanthanumcarbonat.

Lanthanum "Orifarm" tabletter skal tygges helt og må ikke sluges hele (se pkt. 4.2). Der er rapporteret alvorlige gastrointestinale komplikationer i forbindelse med utyggede eller delvist tyggede Lanthanum "Orifarm" tabletter.

Patienter med nedsat nyrefunktion kan udvikle hypocalcæmi. Lanthanum "Orifarm" indeholder ikke calcium.

Serumcalciumkoncentrationer bør derfor kontrolleres med regelmæssige tidsintervaller hos denne patientpopulation og der gives relevante tilskud.

Lanthanum metaboliseres ikke af leverenzymer, men det udskilles sandsynligvis i galden. Tilstande, der medfører et markant nedsat galdeflow, kan medføre en gradvist langsommere elimination af lanthanum, hvilket kan føre til forhøjede plasmakoncentrationer og øget vævsaflejring af lanthanum (se pkt. 5.2 og 5.3). Eftersom leveren er det primære organ til elimination af absorberet lanthanum, anbefales overvågning af leverfunktionen.

Lanthanum "Orifarm" skal seponeres, hvis der opstår hypophosphatæmi.

Røntgenbilleder af det abdominale område hos patienter, der tager lanthanumcarbonat, kan have en uigennemsigtig fremtoning, hvilket er karakteristisk for stoffer brugt ved imagografi.

Lanthanum "Orifarm" indeholder glucose. Bør ikke anvendes til patienter med glucose/galactosemalabsorption. Kan være skadeligt for tænderne.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Lanthanumcarbonat kan øge gastrointestinal pH*.* Lægemidler, der er kendt for interaktion med antacida, bør ikke indtages 2 timer før eller efter dosering med Lanthanum "Orifarm" (f.eks. chloroquin, hydroxychloroquin og ketoconazol).

Hos raske forsøgspersoner blev lanthanums absorptionsevne og farmakokinetik ikke påvirket af samtidig administration af citrat.

I kliniske studier blev serumkoncentrationer af fedtopløselige A-, D-, E- og K-vitaminer ikke påvirket af administration af lanthanumcarbonat.

Studier med frivillige forsøgspersoner har påvist, at samtidig administration af lanthanumcarbonat og digoxin, warfarin eller metoprolol ikke medfører klinisk relevante ændringer i disse lægemidlers farmakokinetiske profil.

I simuleret mavesaft dannede lanthanumcarbonat ikke uopløselige komplekser med warfarin, digoxin, furosemid, phenytoin, metoprolol eller enalapril, hvilket tyder på et lavt potentiale for at kunne påvirke absorption af disse lægemidler.

Interaktioner med lægemidler som f.eks. tetracyklin og doxycyklin er dog teoretisk mulig, og hvis disse forbindelser skal administreres samtidig, anbefales det, at de indtages mindst 2 timer før eller efter dosering med Lanthanum "Orifarm".

Biotilgængeligheden af oral ciprofloxacin faldt med cirka 50 % ved samtidig indtagelse af lanthanumcarbonat i et enkeltdosisstudie med raske frivillige forsøgspersoner. Det anbefales, at formuleringer med oral floxacin tages mindst 2 timer før eller 4 timer efter Lanthanum "Orifarm".

Det er påvist, at fosfatbindere (herunder lanthanumcarbonat) reducerer optagelsen af levothyroxin. Derfor bør substitutionsbehandling med thyroideahormon ikke tages inden for 2 timer før eller efter indtagelse af lanthanumcarbonat, og det anbefales at overvåge TSH-niveauet nøje hos patienter, der får begge lægemidler.

Lanthanum er ikke et substrat for cytokrom P450 og hæmmer ikke betydeligt aktiviteten hos de vigtigste humancytokrom P450 isoenzymer CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9 eller CYP2C19 *in vitro*.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

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

Reproduktionstoksicitet (forsinket åbning af øjne og forsinket kønsmodning) og nedsat fødselsvægt er set i et rotteforsøg ved høje doser (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker er ukendt. Lanthanum "Orifarm" bør ikke anvendes under graviditet.

Amning

Det vides ikke, om lanthanum udskilles i modermælken hos mennesker. Udskillelsen af lanthanum i mælk er ikke undersøgt hos dyr. Der skal udvises forsigtighed, når det besluttes, hvorvidt amningen skal fortsættes/afbrydes eller behandlingen med Lanthanum "Orifarm" skal fortsættes/afbrydes. Herunder skal der tages højde for amningens potentielle fordele for barnet og de potentielle fordele ved at behandle den ammende mor med Lanthanum "Orifarm".

Fertilitet

Der er ingen tilgængelige fertilitetsdata vedr. lanthanumcarbonat hos mennesker. I toksikologistudier af rotter havde lanthanumcarbonat ingen uønsket virkning på fertiliteten.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Lanthanum "Orifarm" kan forårsage svimmelhed og vertigo, hvilket kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

De hyppigst indberettede bivirkninger bortset fra hovedpine og allergiske hudreaktioner er af gastro-intestinal art; disse mindskes ved at tage Lanthanum "Orifarm" sammen med måltider og aftager generelt med tiden ved fortsat dosering (se pkt. 4.2).

Følgende konvention er brugt til klassifikation af bivirkningers hyppighed: 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, smagsændringer |
| **Øre og labyrint** |  |
| Ikke almindelig | Vertigo |
| **Mave-tarm-kanalen** |  |
| Meget almindelig | Abdominalsmerter, diarré, kvalme, opkastning |
| Almindelig | Obstipation, dyspepsi, flatulens |
| Ikke almindelig | Ileus, subileus, tarmobstruktion, irritabel tarmsyndrom, øsofagitis, stomatitis, tynd afføring, fordøjelsesbesvær, gastroinstestinale forstyrrelser (ikke specificeret), mundtørhed, tandlidelser, 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 | Øget blodaluminium, stigning i GGT, stigninger i levertransaminaser, øget alkalisk fosfatase, vægttab |
| Ikke kendt | Tilstedeværelse af lægemiddelrester1 |

1Se advarslen om lanthanumaflejringer i den gastrointestinale mucosa i pkt. 4.4.

*Erfaring efter markedsføring:* I forbindelse med anvendelse af lanthanumcarbonat 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 studier er der observeret allergiske hudreaktioner i både gruppen med lanthanumcarbonat og gruppen med placebo/aktiv komparator med hyppigheden ’meget almindelig’ (≥ 1/10).

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

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

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)

**4.9 Overdosering**

Der er ikke indberettet tilfælde af overdosering. Den højeste daglige dosis lanthanumadministreret til raske frivillige under fase I-studier var 4718 mg givet i 3 dage. De observerede bivirkninger var milde til moderate og omfattede kvalme og hovedpine.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler til behandling af hyperkaliæmi og hyperphosphatæmi, ATC-kode: V03AE03.

Lanthanum "Orifarm" indeholder lanthanumcarbonat. Lanthanumcarbonats aktivitet som et fosfatbindemiddel afhænger af hvor høj en affinitet lanthanumionerne, der frigives fra carbonatsaltet i mavens sure miljø, har til kostens fosfater. Der dannes uopløseligt lanthanumfosfat, som reducerer absorptionen af fosfat fra den gastrointestinale kanal.

I alt 1130 patienter med kronisk nyresvigt i vedligeholdelseshæmodialyse eller CAPD, blev undersøgt i to fase II- og to fase III-studier. Tre forsøg var placebokontrollerede (1 fast dosis og 2 titrerede dosiskonstruktioner) og et omfattede calciumcarbonat som en aktiv komparator. I disse forsøg fik 1016 patienter lanthanumcarbonat, 267 fik calciumcarbonat og 176 fik placebo.

To placebokontrollerede, randomiserede studier rekrutterede dialysepatienter efter en washout-periode fra tidligere fosfatbindere. Efter titrering af lanthanumcarbonat for at opnå et serumfosfatniveau mellem 1,3 og 1,8 mmol/l i et studie (doser op til 2250 mg/dag) eller ≤1,8 mmol/l i et andet studie (doser op til 3000 mg/dag), blev patienterne randomiseret til lanthanumcarbonat eller placebo som vedligeholdelsesbehandling. Efter den 4 uger lange randomiserede placebokontrollerede fase steg serumfosfatkoncentrationen mellem 0,5 og 0,6 mmol/l i placebogruppen i begge studier, i forhold til de patienter som fortsatte i lanthanumcarbonatbehandling. 61 % af patienterne på lanthanumcarbonat opretholdt deres respons sammenlignet med 23 % i placebogruppen.

Det aktive komparatorstudie påviste, at serumfosfatniveauerne blev reduceret til målniveauerne på 1,8 mmol/l efter endt 5 ugers titreringsperiode i 51 % af lanthanumgruppen sammenlignet med 57 % af calciumcarbonatgruppen. Ved uge 25 var procentdelen af randomiserede patienter, der udviste kontrollerede serumfosfatniveauer tilsvarende i de to behandlingsgrupper, 29 % på lanthanum og 30 % på calciumcarbonat (under anvendelse af en mangel=svigt-tilgang). Gennemsnitlige serumfosfatniveauer blev reduceret i lige stor udstrækning i begge behandlingsgrupper.

Yderligere langsigtede udvidelsesstudier har påvist opretholdelse af fosfatreduktionen hos visse patienter efter vedvarende indgivelse af lanthanumcarbonat i mindst 2 år.

Hypercalcæmi blev indberettet hos 0,4 % af patienterne behandlet med lanthanumcarbonat sammenlignet med 20,2 % af patienterne behandlet med calciumbaserede bindemidler i komparative studier. Serum PTH-koncentrationer kan variere afhængig af en patients serumcalcium-, fosfat- og D-vitaminstatus. Det er ikke påvist, at lanthanumcarbonat har nogen direkte indvirkning på serum PTH-koncentrationer.

I langtidsknogleforsøgene observeredes der i de gennemsnitsberegnede data en tendens til stigende knogle-lanthanumkoncentrationer over tid i kontrolpopulationen, hvor medianen, fra 53 μg/kg ved *baseline*, steg 3 gange ved 24 måneder. Hos patienter, der blev behandlet med lanthanumcarbonat, steg knogle-lanthanumkoncentrationen i løbet af de første 12 måneder af behandlingen med lanthanumcarbonat op til en median på 1328 μg/kg (122 til 5513 μg/kg). Den mediane koncentration og koncentrationsområdet ved 18 og 24 måneder svarede til det, som ses ved 12 måneder. Medianen ved 54 måneder var 4246 μg/kg (1673 til 9792 μg/kg).

Parvise knoglebiopsier (ved start af behandling og efter et eller to år) fra patienter, der enten var randomiseret til lanthanumcarbonat eller calciumcarbonat i et studie, og patienter, der var randomiseret til enten lanthanumcarbonat eller anden behandling i et andet studie, viste ingen forskelle i udviklingen af mineraliseringsmisdannelser grupperne imellem.

Pædiatrisk population

Der blev udført et åbent studie med henblik på at undersøge lanthanumcarbonats sikkerhed og virkning 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 lanthanumcarbonat i delstudie 2b og 3 kombineret, 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 lanthanumcarbonat opnåede 35 % af de deltagere, der var inkluderet i den primære analysepopulation, målniveauerne for fosfor i serum som fastsat i *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (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 nye signifikante bivirkninger med lanthanumcarbonat i studiet hos pædiatriske forsøgspersoner med kronisk nyresygdom, som var i dialyse, ved en gennemsnitlig daglig dosis på 1705 mg (median 1500 mg).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Da binding mellem lanthanum og kostens fosfat finder sted i mavesækken og øvre tyndtarm, afhænger Lanthanum "Orifarm"s terapeutiske effektivitet ikke af plasmakoncentrationen af lanthanum.

Lanthanum er til stede i miljøet. Måling af baggrundskoncentrationerne hos patienter med kronisk nyresvigt, der ikke er blevet behandlet med lanthanumcarbonathydrat i løbet af kliniske fase III-studier, afslørede koncentrationer på <0,05 til 0,90 ng/ml i plasma, og <0,006 til 1,0 μg/g i knoglebiopsiprøver.

Absorption

Lanthanumcarbonat har en lav vandopløselighed (<0,01 mg/ml ved pH 7,5) og optages minimalt efter oral indtagelse. Absolut oral biotilgængelighed vurderes til at være <0,002 % hos mennesker.

Hos raske forsøgspersoner steg plasma AUC og Cmax som en funktion af dosen, men mindre end proportionalt, efter en enkelt oral dosis af 250 til 1000 mg lanthanum, i overensstemmelse med opløsningsbegrænset optagelse. Halveringstiden for plasmaeliminering hos raske forsøgspersoner var 36 timer.

Hos dialysepatienter, som fik en dosis på 1000 mg lanthanum 3 gange dagligt i 10 dage, lå middel (± sd) maksimum plasmakoncentration på 1,06 (± 1,04) ng/ml, og middel AUClast lå på 31,1 (± 40,5) ng·t/ml. Regelmæssig kontrol af blodkoncentrationen hos 1707 patienter i nyredialyse, som tog lanthanumcarbonat i op til 2 år, viste ingen stigning i plasmalanthanum-koncentrationerne i løbet af denne periode.

Fordeling

Lanthanum akkumuleres ikke i plasma hos patienter eller dyr efter gentaget oral administration af lanthanumcarbonat. Den lille brøkdel oralt administreret lanthanum, der optages, bindes i vid udstrækning til plasmaproteiner (> 99,7 %), og blev i dyrestudier i vid udstrækning distribueret til systemisk væv, overvejende knogle, lever og mave-tarmsystemet inklusive mesenteriale lymfeknuder. I langtidsdyrestudier steg lanthanumkoncentrationerne i flere væv inklusive mave-tarmsystemet, knogler og lever med tiden til niveauer betydelig over de niveauer, der findes i plasma. Der blev opnået en tilsyneladende dynamisk ligevægtstilstand af lanthanum i nogle væv fx leveren, hvorimod niveauerne i mave-tarmsystemet steg jo længere behandlingen varede. Ændringer i lanthanumniveauer i væv efter ophør med behandlingen varierede mellem forskellige vævstyper. En forholdsvis stor andel lanthanum blev fastholdt i væv i mere end 6 måneder efter doseringsophør (median % fastholdt i knogle ≤ 100 % (rotte) og ≤ 87 % (hund) samt i leveren ≤ 6 % (rotte) og ≤ 82 % (hund Der knyttedes ingen uønskede hændelser med vævsdeponeringen af lanthanum, hvilket er påvist i langtidsdyrestudier med høje orale doser lanthanumcarbonat (se pkt. 5.3), (se pkt. 5.1 for information om ændringer i lanthanumkoncentrationer i knoglebiopsier taget fra nyredialysepatienter efter et års behandling med fosfatbindemidler, der indeholder lanthanum sammenlignet med calciumholdige fosfatbindere).

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 gennemført studier med patienter med kronisk nyresvigt og nedsat leverfunktion. Hos patienter med leverlidelser på tidspunktet for indtræden i kliniske fase III-studier, var der ingen tegn på øget plasmaeksponering over for lanthanum eller forværret leverfunktion efter behandling med lanthanumcarbonat i perioder op til 2 år.

Elimination

Lanthanum udskilles overvejende i fæces, mens kun ca. 0,000031 % af en oral dosis udskilles via urinen hos raske forsøgspersoner (nyreclearance ca. 1 ml/min., som udgør < 2 % af den totale plasmaclearance).

Efter intravenøs administration til dyr udskilles lanthanum overvejende i fæces (74 % af dosis) både via galden og direkte via tarmvæggen. Udskillelse via nyrerne udgjorde en mindre rute.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, fertilitet eller genotoksicitet.

Lanthanumcarbonat 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 lanthanumcarbonat i drægtighedsperioden, blev der observeret maternel toksicitet med reduceret maternel fødeindtagelse og reduceret stigning i kropsvægt, øgede præ- og post-implantative tab og nedsat vægt hos afkommet.

Lanthanum 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, lever og knogler (se pkt. 5.2). Livstidsstudier af raske dyr indikerer ingen risiko for mennesker ved brugen af lanthanumcarbonat. Der er ikke udført specifikke undersøgelser af immunotoksiciteten.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Calciumsilicat (E 552)

Kolloid, vandfri silica

Dextrater

Glyceroldibehenat

Magnesiumstearat

Talcum (E 553b)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

18 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares ved temperaturer under 25 °C. Opbevares i den originale emballage for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Hvid, uigennemsigtig, plastikbeholder indeholdende rayon med børnesikret låg.

Lanthanum "Orifarm" 500 mg tyggetabletter:

Sampakning med 90 (2 tabletbeholdere med hver 45) tyggetabletter.

Lanthanum "Orifarm"750 mg tyggetabletter:

Sampakning med 90 (6 tabletbeholdere med hver 15) tyggetabletter.

Lanthanum "Orifarm" 1000 mg tyggetabletter:

Sampakning med 90 (6 tabletbeholdere med hver 15) tyggetabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orifarm Healthcare A/S

Energivej 15

5260 Odense S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

500 mg: 70395

750 mg: 70396

1000 mg: 70397

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

25. marts 2025

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-