

**14. januar 2025**

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Lanthanum ”Viatris”, tyggetabletter**

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

31363

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Lanthanum ”Viatris”

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

500 mg

Hver 500 mg tyggetablet indeholder lanthanumcarbonatoctahydrat svarende til 500 mg lanthanum.

750 mg

Hver 750 mg tyggetablet indeholder lanthanumcarbonatoctahydrat svarende til 750 mg lanthanum.

1000 mg

Hver 1000 mg tyggetablet indeholder lanthanumcarbonatoctahydrat svarende til 1000 mg lanthanum.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tyggetabletter

500 mg

Hvid til råhvid, rund, flad tablet med skrå kant, der er præget med 'M' på den ene side og 'LC' over '500' på den anden side. Hver tablet er cirka 15 mm i diameter.

750 mg

Hvid til råhvid, rund, flad tablet med skrå kant, der er præget med 'M' på den ene side og 'LC' over '750' på den anden side. Hver tablet er cirka 17 mm i diameter.

1000 mg

Hvid til råhvid, rund, flad tablet med skrå kant, der er præget med 'M' på den ene side og 'LC' over '1000' på den anden side. Hver tablet er cirk a 19 mm i diameter.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Lanthanum ”Viatris” er indiceret til voksne patienter som et fosfatbindende middel til brug ved kontrol af hyperfosfatæmi hos patienter med kronisk nyresvigt, der er i hæmodialyse eller kontinuerlig ambulant peritonealdialyse (CAPD).

Lanthanum ”Viatris” er desuden indiceret til voksne patienter med kronisk nyresygdom, der ikke er i dialyse, og som har serumfosfatniveauer ≥ 1,78 mmol/l, hvor en fosfatfattig kost alene ikke er tilstrækkelig til at kontrollere serumfosfatniveauerne.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Lanthanum ”Viatris” er til oral administration.

Tabletterne skal tygges fuldstændigt og må ikke sluges hele. Tabletterne må gerne knuses, så de er nemmere at tygge.

Der findes andre doseringsformer på markedet til patienter, der har svært ved at tygge tabletterne.

*Voksne, heriblandt ældre (> 65 år)*

Lanthanum ”Viatris” skal tages sammen med mad eller umiddelbart efter et måltid, med den daglige dosis fordelt mellem måltiderne. Patienter skal overholde anbefalede kostplaner for at kontrollere indtagelsen af fosfat og væske. Lanthanum ”Viatris” gives som tyggetablet, og dermed er det ikke nødvendigt at indtage yderligere væske.

Serumfosfatniveauer skal overvåges og dosis af lanthanumcarbonat titreres hver 2. til 3. uge, indtil der er opnået acceptable serumfosfatniveauer, med efterfølgende regelmæssig overvågning.

Der er vist god fosfatkontrol ved doser startende fra 750 mg om dagen. Den maksimale dosis, der er undersøgt i kliniske forsøg hos et begrænset antal patienter, er 3750 mg. Patienter, der reagerer på behandling med lanthanum, opretholder normalt acceptable serumfosfatniveauer ved doser på 1500-3000 mg lanthanum om dagen.

*Pædiatrisk population*

Lanthanum ”Viatris”s 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 Lanthanum ”Viatris”s farmakokinetik er ikke blevet vurderet. På grund af virkningsmekanismen og manglende metabolisme i leveren skal dosis for patienter med nedsat leverfunktion ikke ændres, men disse patienter bør overvåges nøje (se pkt. 4.4 og 5.2).

**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**

Der er set aflejring af lanthanum i væv ved brug af lanthanumcarbonat i dyreforsøg. I 105 knoglebiopsier fra patienter, som havde fået behandling med lanthanumcarbonat, nogle i op til 4,5 år, er der set stigende niveauer af lanthanum over tid (se pkt. 5.1). Der er rapporteret tilfælde med aflejring af lanthanum i gastrointestinal slimhinde, hovedsageligt 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.

På nuværende tidspunkt foreligger der kun begrænsede data om lanthanumcarbonat fra kliniske studier med en varighed på mere end 2 år. Behandling af patienter med lanthanumcarbonat i op til 6 år har dog ikke givet anledning til ændringer i benefit/risk-profilen.

Der har været tilfælde af gastrointestinal obstruktion, ileus, subileus og gastrointestinal perforation i forbindelse med lanthanum, hvoraf nogle tilfælde krævede operation eller hospitalsindlæggelse (se pkt. 4.8).

Behandling med lanthanum hos patienter, som er prædisponerede for gastrointestinal obstruktion, ileus, subileus og perforering, for eksempel på grund af ændret gastrointestinal anatomi (såsom divertikulitis, peritonitis, anamnese med gastrointestinal operation, gastrointestinal cancer og gastrointestinale sår), hypomotilitetslidelser (såsom obstipation, diabetisk gastroparese), og hos brugere der tager lægemidler, der vides at forstærke disse virkninger, bør kun bruges efter nøje overvejelse.

Alle brugere, læger og patienter bør være på vagt over for tegn og symptomer på gastrointestinale lidelser, især obstipation og abdominalsmerter/abdominal distension, som kan være tegn på tarmobstruktion, ileus eller subileus under behandling med lanthanumcarbonat.

Seponering af lanthanumcarbonat anbefales hos patienter, der udvikler svær obstipation eller andre alvorlige gastrointestinale tegn og symptomer, uafhængig af prædisponerede forhold.

Patienter med akut ulcus pepticum, colitis ulcerosa, Crohns sygdom eller tarmobstruktion blev ikke inkluderet i kliniske studier med lanthanumcarbonat.

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

Patienter med nedsat nyrefunktion kan udvikle hypokalcæmi. Lanthanum ”Viatris” indeholder ikke kalcium. Derfor skal serumkalciumniveauer i denne patientpopulation overvåges regelmæssigt, og der skal gives passende tilskud.

Lanthanum metaboliseres ikke af leverenzymer, men udskilles sandsynligvis i galden. Forhold, der resulterer i en væsentlig reducering af galdestrøm, kan være forbundet med trinvis langsommere elimination af lanthanum, hvilket kan resultere i højre niveauer i plasma og øget aflejring af lanthanum i vævet (se pkt. 5.2 og 5.3). Eftersom leveren er det primære eliminationsorgan for absorberet lanthanum, anbefales det at overvåge leverfunktionsprøver.

Lanthanum ”Viatris” skal seponeres, hvis der udvikles hypofosfatæmi.

Røntgenbilleder af abdomen hos patienter, der tager Lanthanum ”Viatris”, kan have skygger, som når der bruges kontrastmiddel.

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

Lanthanumcarbonathydrat kan øge gastrisk pH. Det anbefales, at stoffer, der vides at interagere med antacida, ikke indtages inden for 2 timer før eller efter dosering med Lanthanum ”Viatris” (f.eks. chloroquin, hydroxychloroquin og ketoconazol).

Hos raske personer blev absorption og farmakokinetik af lanthanum ikke påvirket af samtidig administration af citrat.

Serumniveauer af fedtopløselige vitaminer (A, D, E og K) blev ikke påvirket af administration af lanthanumcarbonat i kliniske studier.

Studier med frivillige har vist, at samtidig administration af lanthanumcarbonat og digoxin, warfarin eller metoprolol ikke genererer klinisk relevante ændringer i disse lægemidlers farmakokinetiske profiler.

I simuleret mavesyre dannede lanthanumcarbonathydrat ikke uopløselige komplekser med warfarin, digoxin, furosemid, fenytoin, metoprolol eller enalapril, hvilket tyder på et lavt potentiale for påvirkning af absorptionen af disse lægemidler.

Det er dog teoretisk muligt, at der kan forekomme interaktioner med lægemidler som tetracyklin og doxycyclin, og hvis disse lægemidler skal administreres samtidigt, anbefales det, at de ikke tages inden for 2 timer før eller efter dosering med Lanthanum ”Viatris”.

I et enkeltdosisstudie med raske frivillige faldt biotilgængeligheden af oral ciprofloxacin med ca. 50 %, når det blev taget sammen med lanthanumcarbonat. Det anbefales, at orale formuleringer af floxacin tages mindst 2 timer før eller 4 timer efter Lanthanum ”Viatris”.

Det er vist, at fosfatbindere (heriblandt lanthanumcarbonat) reducerer absorptionen af levothyroxin. Som en konsekvens heraf må behandling med thyroideahormon-substitution ikke tages inden for 2 timer før eller efter dosering med Lanthanum ”Viatris”, og det anbefales at overvåge TSH‑niveauer nøje hos patienter, der får begge lægemidler.

Lanthanumcarbonathydrat er ikke et substrat for cytokrom P450 og hæmmer ikke i væsentlig grad aktiviteten af de vigtigste humane cytokrom 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.

Ét studie med rotter viste reproduktiv føtotoksicitet (forsinket åbning af øjne og kønsmodning) og reduceret vægt hos afkom ved høje doser (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko hos mennesker er ikke kendt.

Brug af Lanthanum ”Viatris” under graviditet frarådes.

Amning

Det er ukendt, om lanthanum udskilles i human mælk. Udskillelse af lanthanum i mælk er ikke blevet undersøgt hos dyr. Der skal udvises forsigtighed, når det skal besluttes om amning skal fortsætte/ophøre, eller om behandlingen med Lanthanum ”Viatris” skal fortsætte/ophøre, idet der tages højde for de mulige fordele ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele ved behandlingen med Lanthanum ”Viatris” for moderen.

Fertilitet

Der foreligger ingen fertilitetsdata vedrørende lanthanumcarbonat hos mennesker. I toksikologiske studier med rotter viste lanthanumcarbonat ingen negativ påvirkning af fertiliteten.

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

Ikke mærkning.

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

**4.8 Bivirkninger**

De mest almindeligt rapporterede bivirkninger, bortset fra hovedpine og allergiske hudreaktioner, er af gastrointestinal natur. Disse minimeres ved at indtage Lanthanum ”Viatris” sammen med mad og aftager normalt over tid ved kontinuerlig dosering (se pkt. 4.2).

De følgende konventioner anvendes til at beskrive hyppigheden af bivirkninger

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 | Hyperparathyroidisme |
| **Metabolisme og ernæring** |  |
| Almindelig | Hypokalcæmi |
| Ikke almindelig | Hyperkalcæmi, hyperglykæmi, hyperfosfatæmi, hypofosfatæmi, anoreksi, øget appetit |
| **Nervesystemet** |  |
| Meget almindelig | Hovedpine |
| Ikke almindelig | Svimmelhed, smagsforstyrrelser |
| **Øre og labyrint** |  |
| Ikke almindelig | Vertigo |
| **Mave-tarm-kanalen** |  |
| Meget almindelig | Mavesmerter, diarré, kvalme, opkastning |
| Almindelig | Obstipation, dyspepsi, flatulens |
| Ikke almindelig | Ileus, subileus, tarmobstruktion, irritabel tyktarm, øsofagitis, stomatitis, løs afføring, fordøjelsesbesvær, gastrointestinale lidelser (ikke yderligere specificeret), mundtørhed, tandsygdom, ructus |
| Sjælden | Intestinal perforation |
| **Hud og subkutane væv** |  |
| Ikke almindelig | Alopeci, øget svedtendens |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  |
| Ikke almindelig | Artralgi, myalgi, osteoporose |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |  |
| Ikke almindelig | Asteni, brystsmerter, træthed, utilpashed, perifert ødem, smerter, tørst |
| **Undersøgelser** |  |
| Ikke almindelig | Forhøjet aluminium i blodet, forhøjet GGT, forhøjede levertransaminaser, forhøjet alkalisk fosfatase, vægttab. |
| Ikke kendt | Tilstedeværelse af produktrester 1 |

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

Erfaringer efter markedsføring

Under brug af lanthanumcarbonat efter godkendelsen er der rapporteret tilfælde af allergiske hudreaktioner (herunder hududslæt, urticaria og pruritus), som viser tæt tidsmæssig sammenhæng med behandling med lanthanumcarbonat. I kliniske forsøg blev der set allergiske hudreaktioner hos både den gruppe, der fik lanthanumcarbonat, og den gruppe, der fik placebo/aktiv komparator, med hyppigheden meget almindelig.

Selvom der er rapporteret et antal yderligere isolerede reaktioner, anses ingen af disse for at være uventede i denne patientpopulation.

Der er observeret forbigående QT‑ændringer, men de 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 rapporteret tilfælde af overdosering. Den højeste daglige dosis af lanthanum, der blev administreret til raske frivillige under fase I‑studier, var 4.718 mg i 3 dage. De bivirkninger, der blev set, var lette 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 ”Viatris” indeholder lanthanumcarbonathydrat. Lanthanumcarbonathydrats aktivitet som fosfatbinder afhænger af lanthanumionernes høje affinitet for fosfat fra kosten. Disse ioner frigøres fra carbonatsaltet i mavesækkens sure miljø. Der dannes uopløselig lanthanumfosfat, hvilket reducerer absorption af fosfat fra mave-tarm-kanalen.

I alt 1.130 patienter med kronisk nyresvigt, der var under behandling med permanent hæmodialyse eller CAPD, blev undersøgt i to fase II- og to fase III‑studier. Tre studier var placebokontrollerede (1 med fast dosis og 2 med titreret dosis), og ét omfattede kalciumcarbonat som en aktiv komparator. Under disse studier fik 1.016 patienter lanthanumcarbonat, 267 fik kalciumcarbonat og 176 fik placebo.

To placebokontrollerede, randomiserede studier indskrev patienter i dialyse efter udvaskning af tidligere fosfatbindere. Efter titrering af lanthanumcarbonat med henblik på at opnå et serumfosfatniveau på mellem 1,3 og 1,8 mmol/l i ét studie (doser op til 2.250 mg/dag) eller ≤ 1,8 mmol/l i et andet studie (doser op til 3.000 mg/dag) blev patienterne randomiseret til at få lanthanumcarbonat eller placebo som vedligeholdelsesbehandling. Efter den 4 uger lange randomiserede, placebokontrollerede fase steg serumfosfatkoncentrationen mellem 0,5 og 0,6 mmol/l for placebogruppen i begge studier i forhold til de patienter, som fortsatte behandling med lanthanumcarbonat. 61 % af de patienter, som fik lanthanumcarbonat, opretholdt deres respons, sammenlignet med 23 % af dem, som fik placebo.

Studiet med aktiv komparator viste, at serumfosfatniveauerne blev reduceret til målniveauer på 1,8 mmol/l ved udgangen af 5‑ugers titreringsperioden hos 51 % af lanthanumcarbonat-gruppen sammenlignet med 57 % i kalciumcarbonat-gruppen. Ved uge 25 var procentdelen af randomiserede patienter med velkontrollerede serumfosfatniveauer sammenlignelig i de to behandlingsgrupper; 29 % af dem, der fik lanthanumcarbonat, og 30 % af dem, der fik kalciumcarbonat (ved brug af en missing=failure-tilgang). Middelserumfosfatniveauerne blev reduceret med en tilsvarende mængde i begge behandlingsgrupper.

Yderligere langtidsforlængelsesstudier har vist opretholdelse af fosfatreduktion hos nogle patienter efter fortsat administration af lanthanumcarbonat i mindst 2 år.

I komparative studier rapporteredes hyperkalcæmi hos 0,4 % af de patienter, der fik lanthanumcarbonat, sammenlignet med 20,2 % af dem, der fik kalciumbaserede bindere. Koncentrationen af PTH i serum kan svinge afhængigt af patientens kalcium-, fosfat- og D‑vitaminstatus i serum. Det er ikke påvist, at lanthanumcarbonat har nogen direkte virkninger på koncentrationen af PTH i serum.

I de længerevarende studier af knoglesundhed blev en tendens mod øgede koncentrationer af lanthanumcarbonat i knogle over tid i kontrolpopulationen observeret ud fra gennemsnitsdata, hvor medianen 3-dobledes fra en *baseline* på 53 μg/kg efter 24 måneder. Hos patienter, der fik behandling med lanthanumcarbonat, steg koncentrationen af lanthanumcarbonat i knogle i løbet af de første 12 måneder af behandlingen med lanthanumcarbonat op til en median på 1.328 μg/kg (interval 122-5.513 μg/kg). Median og interval for koncentrationer efter 18 og 24 måneder var sammenlignelige med dem efter 12 måneder. Median efter 54 måneder var 4.246 μg/kg (interval 1.673-9.792 μg/kg).

Parrede knoglebiopsier (ved *baseline* og efter et eller to år) fra patienter, der var blevet randomiseret til enten lanthanumcarbonat eller kalciumcarbonat i ét studie, og patienter, der var blevet randomiseret til enten lanthanumcarbonat eller alternativ behandling i et andet studie, viste ingen forskelle i udvikling af mineraliseringsdefekter grupperne imellem.

*Pædiatrisk population*

Der blev udført et åbent studie med henblik på at undersøge lanthanumcarbonats 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 lanthanumcarbonat 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 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 nogen nye signifikante bivirkninger med lanthanumcarbonat 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).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Eftersom binding mellem lanthanum og fosfat fra kosten sker i lumen i mavesækken og den øverste del af tyndtarmen, er lanthanumcarbonats terapeutiske virkning ikke afhængig af niveauerne af lanthanum i plasma.

Lanthanum findes i omgivelserne. Måling af baggrundsniveauer hos patienter med kronisk nyresvigt, der ikke var i behandling med lanthanumcarbonathydrat, under 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

Lanthanumcarbonathydrat har lav opløselighed i vand (< 0,01 mg/ml ved pH 7,5) og absorberes kun minimalt efter oral administration. Den absolutte orale biotilgængelighed vurderes at ligge på < 0,002 % hos mennesker.

Efter orale enkeltdoser på 250 til 1.000 mg lanthanum hos raske personer steg plasma-AUC og -Cmax som funktion af dosis, men på en mindre end proportional måde, hvilket er i overensstemmelse med opløsningsbegrænset absorption. Hos raske personer var den tilsyneladende eliminations-halveringstid i plasma 36 timer.

Hos patienter i nyredialyse, der fik 1.000 mg lanthanum 3 gange om dagen i 10 dage, var middelværdien (± SD) for topkoncentration i plasma 1,06 (± 1,04) ng/ml, og middelværdien for AUClast var 31,1 (± 40,5) ng.h/ml. Regelmæssig overvågning af blodniveau for 1.707 patienter i nyredialyse, der tog lanthanumcarbonathydrat i op til 2 år, viste ingen stigning i lanthanumkoncentrationer i plasma i dette tidsrum.

Fordeling

Lanthanum ophober sig ikke i plasma hos patienter eller hos dyr efter gentagen oral administration af lanthanumcarbonathydrat. Den lille andel af oralt administreret lanthanum, der absorberes, er ekstensivt bundet til plasmaproteiner (> 99,7 %) og var i dyreforsøg fordelt bredt til systemisk væv, hovedsageligt knogle, lever og mave-tarm-kanalen, heriblandt de mesenteriske lymfeknuder. I længerevarende dyreforsøg steg koncentrationen af lanthanum i adskillelige væv, heriblandt mave-tarm-kanalen, knogle og lever, over tid til niveauer, der lå flere gange over dem, der er i plasma. I visse væv blev der opnået et tilsyneladende *steady-state*-niveau for lanthanum (f.eks. i leveren), hvorimod niveauer i mave-tarm-kanalen steg i takt med behandlingens varighed. Ændringer i lanthanumniveauer i væv efter behandlingsophør varierede mellem vævstyper. En relativt høj andel lanthanum retineredes i væv i længere end 6 måneder efter endt dosering (median % retineret i knogle ≤ 100 % (rotte) og ≤ 87 % (hund) og i leveren ≤ 6 % (rotte) og ≤ 82 % (hund). Der sås ingen bivirkninger i forbindelse med aflejring af lanthanum i væv i længerevarende dyreforsøg med højre orale doser af lanthanumcarbonat (se pkt. 5.3) (se pkt. 5.1 for oplysninger om ændringer i lanthanumkoncentrationer i knoglebiopsier taget fra patienter i nyredialyse efter ét års behandling med lanthanumcarbonat kontra kalciumholdige 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 foretaget studier med patienter med kronisk nyresvigt og nedsat leverfunktion. Hos patienter, der allerede havde leversygdom, da de påbegyndte deltagelse i et klinisk fase III‑studie, blev der ikke påvist øget plasmaeksponering for lanthanum eller forværret leverfunktion efter behandling med lanthanumcarbonat i perioder på op til 2 år.

Elimination

Lanthanum udskilles hovedsageligt i fæces, og kun ca. 0,000031 % af en oral dosis udskilles via urinen hos raske personer (renal clearance er ca. 1 ml/min, hvilket repræsenterer < 2 % af den totale plasmaclearance).

Efter intravenøs administration til dyr udskilles lanthanum hovedsageligt i fæces (74 % af dosis), både via galde og direkte overførsel over 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 eller genotoksicitet.

I et farmakologisk sikkerhedsstudie reducerede lanthanumcarbonathydrat gastrisk aciditet hos rotter.

Hos rotter, der fik høje doser af lanthanumcarbonathydrat fra dag 6 i drægtighedsperioden til dag 20 postpartum, var der ingen maternelle virkninger, men der sås reduceret vægt hos afkom og forsinkelser i visse udviklingsmarkører (åbning af øjne og vagina). Hos kaniner, der fik høje daglige doser af lanthanumcarbonathydrat i drægtighedsperioden, sås maternel toksicitet med reduceret maternel fødeindtagelse og vægtforøgelse, højere præ- og post-implantative tab og reduceret vægt hos afkom.

Lanthanumcarbonathydrat var ikke karcinogent hos mus og rotter. Hos mus sås et øget antal glandulære adenomer i ventriklen hos højdosisgruppen (1500 mg/kg/dag). Det neoplastiske respons hos mus antages at være forbundet med en forværring af spontane patologiske ændringer i ventriklen og ikke af væsentlig klinisk signifikans.

Dyreforsøg har vist aflejring af lanthanum i væv, hovedsageligt i mave-tarm-kanalen, de mesenteriske lymfeknuder, lever og knogle (se pkt. 5.2). Livstidsstudier hos raske dyr indikerer dog ikke en risiko for mennesker forårsaget af brug af lanthanumcarbonat. Der er ikke udført specifikke immuntoksicitetsstudier.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Hypromellose

Mikrokrystallinsk cellulose og Guargummi

Mikrokrystallinsk cellulose

Hydroxypropylcellulose

Silica, kolloid vandfri

Acesulfamkalium [E950]

Magnesiumstearat

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

HDPE-flaske med uigennemsigtigt polypropylenskruelåg med aluminiumsinduktions­forsegling og absorberende vat.

Pakningsstørrelser

- Hver pakning med 500 mg Lanthanum ”Viatris”-tabletter indeholder 1 flaske med 45 tabletter eller 2 flasker med hver 45 tabletter (90 tabletter).

- Hver pakning med 750 mg og 1000 mg Lanthanum ”Viatris”-tabletter indeholder 1 flaske med 15 tabletter eller 6 flasker med hver 15 tabletter (90 tabletter).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Viatris Limited

Damastown Industrial Park

Mulhuddart

Dublin 15

Dublin

Ireland

**Repræsentant**

Viatris ApS

Borupvang 1

2750 Ballerup

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

500 mg: 61808

750 mg: 61809

1000 mg: 61810

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

16 december 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

14. januar 2025