

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Fosrenol 1000 mg žvýkáci tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna žvýkáci tableta obsahuje hydrát uhličitanu lanthanitého, což odpovídá 1000 mg lanthanu.

Pomocná látka se známým účinkem:

Žvýkáci tablety rovněž obsahují v průměru 2132 mg dextransu, obsahujícího glukózu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Žvýkáci tableta.

Bílé, kulaté, 22mm, ploché tablety se zkosenými hranami, na jedné straně s vyraženým 'S405/1000'.

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

Fosrenol je indikován u dospělých pacientů jako látka vázající fosfát k použití při regulaci hyperfosfatemie při chronickém selhání ledvin u pacientů na hemodialýze nebo kontinuální ambulantní peritoneální dialýze (CAPD). Je také indikován u dospělých pacientů s chronickým onemocněním ledvin, avšak nepodstupujících dialýzu a s hladinou fosfátů v séru  $\geq 1,78$  mmol/l, pokud samotná nízkofosfátová dieta nedostačuje ke kontrole jejich hladiny.

#### 4.2 Dávkování a způsob podání

Fosrenol je určen k perorálnímu podání.

Tablety se musí dokonale rozžvýkat a nikoli polykat celé. K usnadnění žvýkání lze tablety rozdrtit.

Pacienti, pro které je obtížné žvýkat tablety, mohou žvýkáci tablety nahradit přípravkem Fosrenol perorální prášek, je-li dostupný na trhu (viz bod 4.4).

Na trhu v ČR není k dispozici přípravek ve formě perorálního prášku.

*Dospělí včetně starších pacientů (> 65 let)*

Fosrenol se má užívat s jídlem nebo ihned po jídle, přičemž denní dávka se rozdělí mezi jednotlivá jídla. Pacienti mají dodržovat doporučenou dietu, určenou ke kontrole příjmu fosfátů a tekutin.

Fosrenol se podává ve formě žvýkáci tablety, takže není nutný další příjem tekutin. Hladina fosfátů v séru se má sledovat a dávka přípravku Fosrenol přizpůsobit každé 2 až 3 týdny tak, aby bylo dosaženo přijatelné koncentrace fosfátu v séru; poté je třeba pravidelně koncentraci sledovat.

Regulace hladiny fosfátu v séru bylo dosaženo při dávkách začínajících od 750 mg denně. Maximální dávka studovaná v klinických studiích na omezeném počtu pacientů byla 3750 mg. Pacienti, kteří odpovídali na terapii lanthanem, obvykle dosáhli přijatelné hladiny fosfátu v séru při dávkách 1500–3000 mg lanthanu na den.

*Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Fosrenol u dětí a dospívajících do 18 let věku nebyla stanovena (viz body 4.8 a 5.1).

V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

#### *Porucha funkce jater*

Efekt poruchy funkce jater na farmakokinetiku přípravku Fosrenol nebyl hodnocen. Vzhledem k mechanismu účinku a chybění jaterního metabolismu dávky přípravku Fosrenol při poruše funkce jater nemají být upravovány, ale pacienti mají být pečlivě sledováni (viz body 4.4 a 5.2).

### **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Hypofosfatemie  
Střevní obstrukce

### **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Ve studiích na zvířatech bylo při použití přípravku Fosrenol zjištěno ukládání lanthanu ve tkáních. Ve 105 biopsiích kostí u pacientů léčených přípravkem Fosrenol, z nichž některé trvaly po dobu až 4,5 roku byla zjištěna stoupající hladina lanthanu během léčby (viz bod 5.1). Byly hlášeny případy ukládání lanthanu ve sliznici gastrointestinálního traktu, především po dlouhodobém užívání.

Ukládání lanthanu v gastroduodenální sliznici se endoskopicky projevuje jako bělavé léze různých velikostí a tvarů. V gastroduodenální sliznici s lanthanovými deposity byly také identifikovány různé patologické jevy, jako je chronický nebo aktivní zánět, glandulární atrofie, regenerativní změny, foveolární hyperplazie, intestinální metaplasie a neoplazie.

Informace o použití přípravku Fosrenol v klinických studiích po dobu delší než 2 roky jsou v současnosti omezené. Léčba pacientů přípravkem Fosrenol po dobu až 6 let však nevykázala změny v profilu přínosu a rizika.

V souvislosti s lanthanem byly hlášeny případy gastrointestinální obstrukce, ileu, subileu a gastrointestinální perforace, z nichž některé vyžadovaly operaci či hospitalizaci (viz bod 4.8).

Léčba lanthanem u pacientů s predispozicí ke gastrointestinální obstrukci, ileu, subileu a perforaci; například u těch, kteří mají změněnou gastrointestinální anatomii (tj. divertikulární nemoc, peritonitida, anamnéza gastrointestinální operace, gastrointestinálního nádorového onemocnění a gastrointestinální ulcerace), hypomotilitu (tj. zácpa, diabetická gastroparéza) a u subjektů s léky, o kterých je známo, že tyto účinky potencují, by se měly používat pouze po pečlivém zvážení. U subjektů s probíhající střevní obstrukcí je léčba lanthanem kontraindikována (viz bod 4.3)

U všech subjektů mají lékaři a pacienti sledovat možné známky a příznaky gastrointestinálních poruch, především zácpu a bolest/distenzi břicha, které mohou indikovat břišní obstrukci, ileus nebo subileus během léčby uhličitánem lanthanitým.

U pacientů, u nichž se rozvine těžká zácpa nebo jiné gastrointestinální známky a příznaky bez ohledu na predispoziční podmínky, se doporučuje vysazení uhličitánu lanthanitého.

Pacienti s akutním peptickým vředem, ulcerózní kolitidou, Crohnovou nemocí a střevní obstrukcí nebyli zahrnuti do klinických studií přípravku Fosrenol.

Tablety přípravku Fosrenol se nesmí polykat celé, musí se úplně rozzvýkat (viz bod 4.2). V souvislosti s nerozzvýkanými nebo nedostatečně rozzvýkanými tabletami přípravku Fosrenol byly hlášeny závažné gastrointestinální komplikace.

U pacientů se selháním ledvin může vzniknout hypokalcemie. Fosrenol neobsahuje kalcium. Z tohoto důvodu je třeba u této populace pacientů sledovat v pravidelných časových intervalech hladiny kalcia v séru a podávat vhodné suplementy.

Lanthan není metabolizován jaterními enzymy, ale je nejpravděpodobněji vylučován do žluči.

Podmínky vyúsťující ve značnou redukci toku žluči mohou být spojeny s postupně pomalejším vylučováním lanthanu, což může způsobit vyšší plazmatické hladiny a zvýšené ukládání lanthanu do tkání (viz body 5.2 a 5.3). Játro jsou hlavním orgánem zajišťujícím vylučování vstřebaného lanthanu, doporučuje se proto monitorace pomocí funkčních jaterních testů.

Při rozvoji hypofosfatemie má být léčba přípravkem Fosrenol přerušena.

Rentgenové snímky břicha mohou mít u pacientů užívajících hydrát uhličitanu lanthanitého radioopakní vzhled typický pro zobrazovanou látku.

Pacienti se vzácnou malabsorpcí glukózy a galaktózy tento přípravek nemají užívat.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Hydrát uhličitanu lanthanitého může zvýšit žaludeční pH. Do 2 hodin po užití dávky přípravku Fosrenol se nedoporučuje užívat sloučeniny, o nichž je známo, že reagují s antacidy (např. chlorochin, hydroxychlorochin a ketokonazol).

U zdravých jedinců nebyla absorpce a farmakokinetika lanthanu ovlivněna současným podáním citrátu.

Hladiny v tuku rozpustných vitaminů A, D, E a K v séru nebyly v klinických studiích ovlivněny podáním přípravku Fosrenol.

Studie s lidskými dobrovolníky ukázaly, že současné podání přípravku Fosrenol a digoxinu, warfarinu ani metoprololu nezpůsobilo klinicky významné změny farmakokinetických profilů těchto přípravků.

V simulovaných žaludečních šťávách hydrát uhličitanu lanthanitého netvořil nerozpustné sloučeniny s warfarinem, digoxinem, furosemidem, fenytoinem, metoprololem ani enalapilem, což svědčí o nízkém potenciálu působení na absorpci těchto léčivých přípravků.

Interakce s léky jako tetracyklin a doxycyklin jsou však teoreticky možné, a jestliže se tyto léčivé přípravky budou současně podávat, doporučuje se neužívat je do 2 hodin po užití dávky přípravku Fosrenol.

Biologická dostupnost perorálně podávaného ciprofloxacinu klesla přibližně o 50 %, pokud byl zdravými dobrovolníky užíván s přípravkem Fosrenol ve studii ověřující jednorázové podání. Perorální formy floxacinu se doporučuje podávat nejdříve 2 hodiny před užitím přípravku Fosrenol a nejdříve 4 hodiny po něm.

U látek vázajících fosfát (včetně přípravku Fosrenol) bylo zjištěno, že omezují absorpci levothyroxinu. Proto dvě hodiny před nebo po užití přípravku Fosrenol není vhodné užívat substituční léčbu hormony štítné žlázy, a u pacientů užívajících oba přípravky se doporučuje pečlivá monitorace hladin TSH.

Hydrát uhličitanu lanthanitého není substrátem cytochromu P450 a *in vitro* neinhibuje významně činnost hlavních izoenzymů lidského cytochromu P450, tj. CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9 ani CYP2C19.

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### *Těhotenství*

Adekvátní údaje o podávání přípravku Fosrenol těhotným ženám nejsou k dispozici.

Jedna studie na potkanech prokázala reprodukční fetotoxicitu (zpožděné otevření očí a sexuální vyspělost) a redukovanou váhu mláďat při vysokých dávkách (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo. Podávání přípravku Fosrenol se v těhotenství nedoporučuje.

### Kojení

Není známo, zda se lanthan vylučuje do lidského mateřského mléka. Vylučování lanthanu do mléka nebylo u zvířat studováno. Při rozhodování, zda pokračovat či nepokračovat v kojení nebo zda pokračovat či nepokračovat v léčbě přípravkem Fosrenol, je třeba postupovat opatrně a zvážit potenciální přínos kojení pro dítě a potenciální přínos terapie přípravkem Fosrenol pro kojící matku.

### Fertilita

Údaje o fertilitě týkající se uhličitanu lanthanitého u člověka nejsou k dispozici. V toxikologických studiích u potkanů neměl uhličitan lanthanitý žádné nežádoucí účinky na fertilitu.

## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Fosrenol může způsobit závratě a vertigo, což může zhoršit schopnost řídit a obsluhovat stroje.

## 4.8 Nežádoucí účinky

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky byly, s výjimkou bolesti hlavy a alergických kožních reakcí, gastrointestinálního původu. Tyto účinky lze snížit na minimum užíváním přípravku Fosrenol s jídlem; při dalším užívání obvykle časem zmizely (viz bod 4.2).

Pro vyjádření frekvence nežádoucích účinků léčivého přípravku byla použita následující konvence: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

<b>Infekce a infestace</b>	
Méně časté	Gastroenteritida, laryngitida
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>	
Méně časté	Eozinofilie
<b>Endokrinní poruchy</b>	
Méně časté	Hyperparatyreóza
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>	
Časté	Hypokalcemie
Méně časté	Hyperkalcemie, hyperglykemie, hyperfosfatemie, hypofosfatemie, anorexie, zvýšení chuti k jídlu
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Velmi časté	Bolesti hlavy
Méně časté	Závratě, změny chuti
<b>Poruchy ucha a labyrintu</b>	
Méně časté	Vertigo
<b>Gastrointestinální poruchy</b>	
Velmi časté	Bolest břicha, průjem, nauzea, zvracení
Časté	Zácpa, dyspepsie, plynatost
Méně časté	Ileus, subileus, intestinální obstrukce, syndrom dráždivého tračníku, ezofagitida, stomatitida, řídká stolice, trávicí potíže, gastrointestinální porucha (blíže nespecifikovaná), sucho v ústech, zubní potíže, říhání
Vzácné	Intestinální perforace
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>	
Méně časté	Alopecie, zvýšené pocení
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</b>	
Méně časté	Artralgie, myalgie, osteoporóza
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>	

Méně časté	Astenie, bolest na hrudi, únava, malátnost, periferní edém, bolest, žízeň
<b>Vyšetření</b>	
Méně časté	Zvýšená hladina hliníku v krvi, zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy (GGT), zvýšené hladiny hepatálních transamináz, zvýšená hladina alkalické fosfatázy, snížená tělesná hmotnost
Není známo	Přítomnost rezidua přípravku <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Viz upozornění ohledně ukládání lanthanu v gastroduodenální sliznici v bodě 4.4

*Zkušenosti po uvedení přípravku na trh:* Po uvedení přípravku Fosrenol na trh byly hlášeny případy alergických kožních reakcí (včetně kožních vyrážek, kopřivky a svědění), které vykazují těsnou časovou souvislost s léčbou uhličitane lanthanitým. V klinických hodnoceních byly alergické kožní reakce zaznamenány s velmi častou frekvencí ( $\geq 1/10$ ) jak ve skupinách dostávajících Fosrenol, tak ve skupinách dostávajících placebo/aktivní komparátor.

Byla sice hlášena řada dalších ojedinělých reakcí, ale žádné z nich nebyly v této populaci pacientů neočekávané.

Byly pozorovány přechodné změny intervalu QT, ale tyto změny nebyly spojeny se žádným zvýšením srdečních nežádoucích účinků.

#### *Pediatrická populace*

Frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků u dětí nebyly plně stanoveny. Zejména existuje nejistota ohledně akumulace v kostech a rizika zpomalení růstu při léčbě u dětí.

#### *Hlášení podezření na nežádoucí účinky*

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>

## **4.9 Předávkování**

Nebyl hlášen žádný případ předávkování. Nejvyšší denní dávka lanthanu, podaná zdravým dobrovolníkům ve fázi I studií, se rovnala 4718 mg, podaných po 3 dny. Pozorované nežádoucí účinky byly mírné až středně silné a zahrnovaly nauzeu a bolesti hlavy.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii hyperkalemie a hyperfosfatemie.

ATC kód: V03A E03.

Fosrenol obsahuje hydrát uhličitane lanthanitého. Působení hydrátu uhličitane lanthanitého při vázání fosfátu je umožněno vysokou afinitou iontů lanthanu, uvolňovaných z uhličitě soli v kyselém prostředí žaludku, k fosfátům obsaženým ve stravě. Tvoří se nerozpustný fosforečnan lanthanitý, který snižuje absorpci fosfátu z gastrointestinálního ústrojí.

Celkem 1130 pacientů s chronickým ledvinovým selháním, léčených udržovací hemodialýzou nebo

kontinuální ambulantní peritoneální dialýzou, bylo studováno ve dvou fázích II a ve dvou fázích III klinických studií. Tři studie byly kontrolované placebem (1 s pevnými dávkami a 2 s titrovanými dávkami) a v jedné byl použit uhličitan vápenatý jako aktivně srovnávaný přípravek. Během těchto studií dostalo 1016 pacientů uhličitan lanthanitý, 267 pacientů uhličitan vápenatý a 176 pacientů placebo.

Do dvou placebem kontrolovaných randomizovaných studií byli zahrnuti dialyzovaní pacienti po washoutu po předchozí terapii s fosfátovými vazači. Po titraci uhličitanu lanthanitého při které bylo dosaženo sérových hladin fosfátu mezi 1,3 a 1,8 mmol/l v jedné studii (dávky do 2250 mg/den), nebo  $\leq 1,8$  mmol/l v druhé studii (dávky do 3000 mg/den), byli pacienti randomizováni do skupiny užívající uhličitan lanthanitý nebo placebo jako udržovací terapii. Po čtyřtýdenní randomizované placebem- kontrolované fázi, vzrostly sérové koncentrace fosfátu mezi 0,5 a 0,6 mmol/l ve skupině placeba,

v obou studiích, v porovnání se skupinou pacientů, kteří zůstali na terapii uhličitanem lanthanitým. U 61 % pacientů léčených uhličitanem lanthanitým se udržela léčebná odpověď ve srovnání s 23 % pacientů, kteří byli zahrnuti do skupiny placeba.

Studie s aktivním komparátorem ukázala, že sérové hladiny fosfátu byly koncem pětileté titrační periody redukovány na cílovou hladinu 1,8 mmol/l, u 51 % ve skupině lanthanu ve srovnání s 57 % ve skupině s kalcium karbonátem. Ve 25. týdnu byla procenta randomizovaných pacientů s kontrolovanými sérovými hladinami fosfátu u obou léčených skupin obdobná – 29 % u skupiny lanthanu a 30 % u kalcium karbonátu (při použití přístupu chybějící = selhání). Střední hladiny fosfátu byly redukovány u obou léčebných skupin v obdobném množství.

Další dlouhodobé studie dokazují udržení redukce hladin fosfátu u některých pacientů, kterým byl podáván uhličitan lanthanitý alespoň po dobu 2 let.

Ve srovnávacích studiích byla hyperkalcemie hlášena u 0,4 % pacientů na přípravku Fosrenol ve srovnání s 20,2 % pacientů na látce vázající fosfát na bázi kalcia. Koncentrace PTH v séru mohou kolísat v závislosti na obsahu kalcia, fosfátu a vitaminu D v séru pacienta. U přípravku Fosrenol nebyly zjištěny žádné přímé účinky na koncentraci PTH v séru.

V dlouhodobých kostních studiích byl v průběhu času u kontrolní populace pozorován střední vzrůst koncentrace lanthanu na trojnásobek oproti počátečním hodnotám o průměrně 53  $\mu\text{g/kg}$  za 24 měsíců. U pacientů léčených lanthanum karbonátem vzrostla koncentrace lanthanu v kostech během prvních 12 měsíců léčby na střední hodnotu 1328  $\mu\text{g/kg}$  (rozmezí 122 až 5513  $\mu\text{g/kg}$ ). Střední hodnota a rozsah koncentrací po 18 a 24 měsících byly shodné jako po 12 měsících. Střední hodnota po 54 měsících léčby byla 4246  $\mu\text{g/kg}$  (rozmezí 1673 až 9792  $\mu\text{g/kg}$ ).

Zdvojené biopsie kostí (ve výchozím stavu a po roce nebo po dvou letech) u pacientů rozdělených do náhodných skupin a užívajících buď Fosrenol nebo uhličitan vápenatý v případě první studie, nebo užívajících Fosrenol či podrobených alternativní terapii v případě druhé studie, neprokázaly mezi srovnávanými skupinami žádné rozdíly v rozvoji mineralizačních defektů.

#### *Pediatrická populace*

Byla provedena otevřená studie, která zkoumala účinnost a bezpečnost přípravku Fosrenol u pediatrických pacientů s hyperfosfatemií s chronickým onemocněním ledvin na dialýze. Tato studie nedosáhla původně plánované velikosti vzorku, požadované pro statistické zjištění neinferiority vůči uhličitanu vápenatému, proto byla provedena z konečných dat pouze popisná analýza. Mezi 52 pacienty ve FAS populaci, kteří byli vystaveni uhličitanu lanthanitému v částech 2b a 3 dohromady. V části 2b bylo 51 zapsaných a 10 ukončených pacientů; v části 3 bylo 42 pacientů zapsaných a 7 ukončených; celková expozice byla 26,4 pacientroků a doba pozorování byla 36,8 pacientroků.

Po 8 týdnech léčby Fosrenolem 35 % subjektů zahrnutých do populace pro primární analýzu splnilo cílové hodnoty fosforu v séru (tj.  $< 1,94$  mmol/l pro věk  $< 12$  let;  $< 1,78$  mmol/l pro věk mezi 12 a 18 lety), specifikované Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI).

V této studii nebyly zjištěny žádné nové významné bezpečnostní problémy s uhličitanem lanthanitým u

pediatrických pacientů s chronickým onemocněním ledvin, kteří byli na dialýze a kterým byla podávána průměrná denní dávka 1,705 mg (medián 1,500 mg).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Jelikož k vázání lanthanu s fosforem obsaženým ve stravě dochází v žaludeční dutině a horní části tenkého střeva, terapeutická účinnost přípravku Fosrenol nezávisí na hladinách lanthanu v plazmě.

Lanthan je přítomen v životním prostředí. Měřením základní hladiny u pacientů s chronickým ledvinovým selháním, neléčených hydrátem uhličitanu lanthanitého, se během fáze III klinických studií zjistily koncentrace od <0,05 do 0,90 ng/ml v plazmě a od <0,006 do 1,0 µg/g ve vzorcích kostní biopsie.

### *Absorpce*

Hydrát uhličitanu lanthanitého má nízkou rozpustnost ve vodě (<0,01 mg/ml při pH 7,5) a po perorálním podání je absorbován jen minimálně. Absolutní biologická dostupnost po perorálním podání se u člověka odhaduje na < 0,002 %.

U zdravých jedinců se oblast pod křivkou (AUC) a  $C_{max}$  v plazmě zvýšily v závislosti na dávce, ale v méně než poměrném stupni, po jedné perorální dávce 250 až 1000 mg lanthanu, což odpovídalo absorpci omezené rozpustností. Zdánlivý biologický poločas u zdravých jedinců byl 36 hodin.

U pacientů na ledvinové dialýze, užívajících dávku 1000 mg lanthanu 3krát denně po dobu 10 dnů, byla průměrná ( $\pm$  sd) maximální koncentrace v plazmě 1,06 ( $\pm$  1,04) ng/ml a střední  $AUC_{last}$  se rovnala 31,1 ( $\pm$  40,5) ng h/ml. Při pravidelném sledování koncentrace v krvi se u 1707 pacientů na ledvinové dialýze, užívajících hydrát uhličitanu lanthanitého po dobu do 2 let, nezjistilo žádné zvýšení koncentrace lanthanu v plazmě během této doby.

### *Distribuce*

Lanthan se ani po opakovaném perorálním podání hydrátu uhličitanu lanthanitého nehromadí v plazmě pacientů ani zvířat. Malý zlomek perorálně podaného, absorbovaného lanthanu je do značné míry vázán plazmatickými proteiny (>99,7 %), a ve studiích na zvířatech byl široce rozptýlen do tělesných tkání, zejména do kostí, jater a gastrointestinálního ústrojí včetně mezenterálních lymfatických uzlin. V dlouhodobých studiích na zvířatech byly koncentrace lanthanu v řadě tkání včetně gastrointestinálního ústrojí, kostí a jater po nějaké době zvýšeny na hladiny o několik řádů vyšší, než byly hladiny v plazmě. Zjevně ustálené hladiny lanthanu bylo dosaženo v některých tkáních, např. v játrech, zatímco v gastrointestinálním ústrojí se hladina s délkou léčby zvyšovala. Změny hladin lanthanu se po vysazení léčby v jednotlivých tkáních lišily. Poměrně vysoká část lanthanu se udržela v tkáních déle než 6 měsíců po ukončení dávkování (střední % zadržené v kostech  $\leq 100$  % (potkani) a  $\leq 87$  % (psi) a v játrech  $\leq 6$  % (potkani) a  $\leq 82$  % (psi)). Žádné nežádoucí účinky spojené s ukládáním lanthanu v tkáních nebyly v dlouhodobých studiích na zvířatech při vysokých perorálně podávaných dávkách uhličitanu lanthanitého zjištěny (viz bod 5.3). (Informace o změnách koncentrace lanthanu v kostních biopsiích, odebraných od pacientů na renální dialýze po jednom roce léčby látkami vázajícími fosfát s obsahem lanthanu ve srovnání s látkami vázajícími fosfát s obsahem kalcia viz bod 5.1)

Střední  $C_{max}$  a  $AUC_{last}$  lanthanu měly u dětí (<12 let), které užily jednu 500mg dávku uhličitanu lanthanitého, zhruba třetinovou hodnotu oproti dospívajícím ( $\geq 12$  let), kteří užili 1000 mg uhličitanu lanthanitého (střední  $C_{max}$  u dětí byla 0,214 ng/ml oproti 0,646 ng/ml u dospívajících a střední  $AUC_{last}$  u dětí byla 2,57 ng h/ml oproti 8,31 ng h/ml u dospívajících).

### *Biotransformace*

Lanthan není metabolizován.

Studie pacientů s chronickým selháním ledvin a poruchou funkce jater nebyly provedeny. U pacientů se současně existující poruchou funkce jater v době zařazení do fáze III klinických studií nebyly zjištěny žádné známky zvýšené přítomnosti lanthanu v plazmě ani zhoršení jaterní funkce po léčbě přípravkem Fosrenol trvající až 2 roky.

### *Eliminace*

Lanthan se vylučuje zejména stolicí, přičemž pouze okolo 0,000031 % perorálně podané dávky se u zdravých jedinců vylučuje močí (renální clearance je přibližně 1 ml/min, to znamená < 2 % celkové plazmatické clearance).

Po intravenózním podání zvířatům byl lanthan vylučován hlavně stolicí (74 % dávky), jak prostřednictvím žluči, tak přímo přes střevní stěnu. Vyloučení ledvinami nebylo významné.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, fertility a genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Hydrát uhličitanu lanthanitého snížil žaludeční kyselost u potkanů ve studii farmakologické bezpečnosti.

U potkanů, jimž se podávaly vysoké dávky hydrátu uhličitanu lanthanitého od 6. dne březosti až do 20. dne po porodu, nebyly zjištěny žádné účinky na matku, ale byla snížena hmotnost mláďat a došlo ke zpoždění některých vývojových ukazatelů (otevření očí a vaginálního otvoru). U králíků, jimž se podávaly vysoké denní dávky hydrátu uhličitanu lanthanitého během březosti, byla pozorována mateřská toxicita se sníženým příjmem potravy a sníženým přírůstkem hmotnosti matky, zvýšené před a poimplantační ztráty a snížená hmotnost mláďat.

Hydrát uhličitanu lanthanitého nebyl karcinogenní u myší ani potkanů. U myší bylo pozorováno zvýšení gastrických glandulárních adenomů ve skupině na vysokých dávkách (1500 mg/kg/den). Neoplastické reakce u myší se považují za spojené se zhoršením spontánních patologických žaludečních změn a nepovažují se za klinicky významné.

Ve studiích na zvířatech se zjistilo ukládání lanthanu ve tkáních, zejména v gastrointestinálním ústrojí, mezenterálních lymfatických uzlinách, v játrech a v kostech (viz bod 5.2). Celoživotní studie na zdravých zvířatech však nepoukazují na to, že by při užívání přípravku Fosrenol hrozilo nebezpečí člověku. Specifické imunotoxické studie nebyly provedeny.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Dextrát  
Koloidní bezvodý oxid křemičitý  
Magnesium-stearát

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Bílé válcovité HDPE lahvičky obsahující těsnicí vatu, s polypropylenovým dětským bezpečnostním závitovým uzávěrem a pojistkou.



#### Velikost balení

10, 15 žvýkacích tablet. Vícečetné balení obsahující 90 žvýkacích tablet (6 balení po 15 tabletách).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

#### **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch  
Block 2 Miesian Plaza  
50 – 58 Baggot Street Lower  
Dublin 2, D02 HW68  
Irsko

#### **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

87/106/05-C

#### **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 18. 5. 2005

Datum posledního prodloužení registrace: 5. 12. 2014

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

27. 2. 2025