

ИАЛ
ОДОБРЕНО!
ДАТА 14.12.08

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1 ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Фосренол 1000 mg таблетки за дъвчене.
Fosrenol 1000 mg chewable tablets

2 КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка за дъвчене съдържа лантанов карбонат III хидрат, съответстващ на 1000 mg лантан (*lanthanum*).

За пълния списък на помощните вещества, виж точка 6.1.

3 ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка за дъвчене.

Бели, кръгли, плоски таблетки със скосени краища, с релефен надпис 'S405/250' от едната страна.

4 КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Фосренол представлява фосфат свързващ агент, който се използва за контрол на хиперфосфатемията при хронична бъбречна недостатъчност, при пациенти на хемодиализа или продължителна амбулаторна перитонеална диализа (CAPD).

4.2 Дозировка и начин на приложение

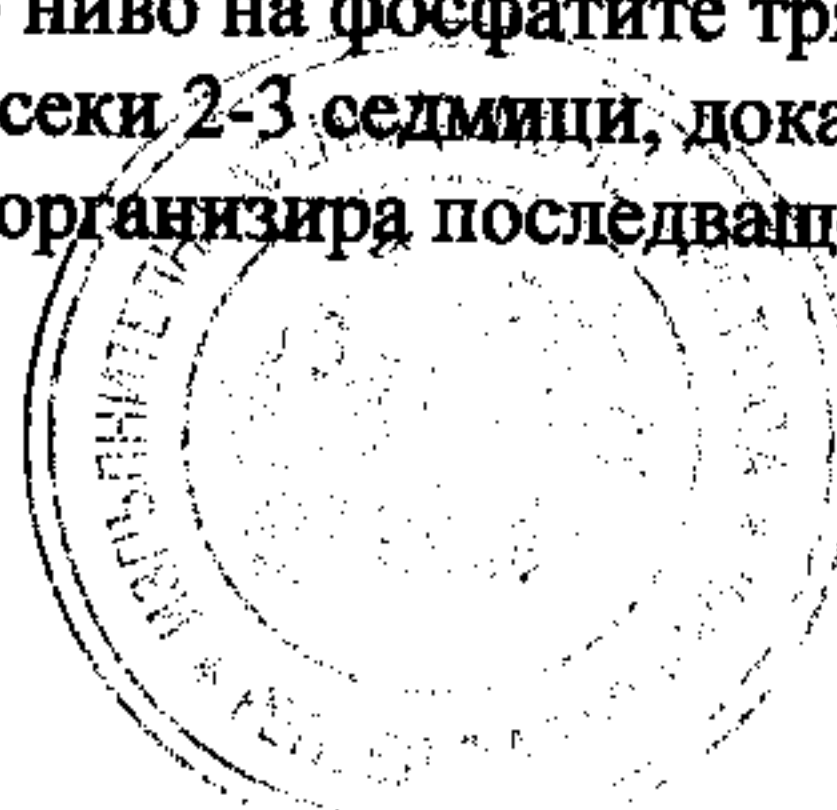
Фосренол е за перорално приложение.

Таблетките трябва да бъдат сдъвкани, а не да се поглъщат цели.

Опитът при продължителност на лечението над две години е ограничен (виж точка 4.4). Рискът /ползата от приемане за срок, по-дълъг от две години, трябва внимателно да бъдат преценени.

Възрастни, включително старческа възраст (> 65 години)

Фосренол трябва да се приема по време на или непосредствено след хранене, като дневната доза се разделя между храненията. Пациентите трябва да се придържат към препоръчаната диета, с цел контролиране приема на фосфати и течности. Фосренол е представен като таблетка за дъвчене, като по този начин се избягва нуждата от приемане на допълнителни течности. Серумното ниво на фосфатите трябва да се проследява и дозата Фосренол да се титрува на всеки 2-3 седмици, докато се достигне до приемливо ниво на серумния фосфат, като се организира последващо редовно наблюдение.



Контрол на серумното ниво на фосфатите се провежда при дози, започващи от 750 mg дневно. Максималната доза, изследвана при клинични проучвания, при ограничен брой пациенти, е 3750 mg. Пациентите, които се повлияват от терапията с лантан обикновено достигат до приемливи нива на серумен фосфат при дози 1500 - 3000 mg лантан на ден.

Деца и юноши

Безопасността и ефикасността на Фосренол при пациенти под 18 години не са установени (виж точка 4.4).

Нарушена чернодробна функция

Влиянието на нарушената чернодробна функция върху фармакокинетиката на Фосренол не е оценявано. Поради механизма си на действие и това, че не се метаболизира в черния дроб, дозите при нарушена чернодробна функция не трябва да бъдат променяни, но пациентите трябва да бъдат наблюдавани внимателно (виж раздели 4.4 и 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към лантанов III карбонат хидрат или към някое от помощните вещества.

Хипофосфатемия.

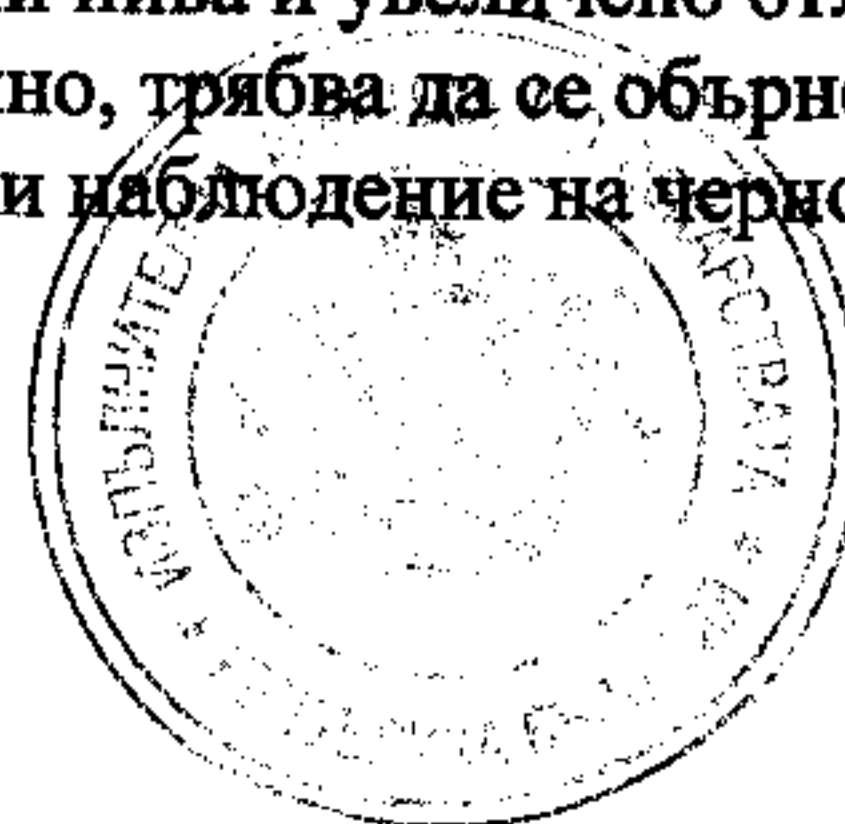
4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При изпитвания върху животни, третирани с Фосренол, се доказва натрупване на лантан в тъканите. При 105 костни биопсии от пациенти, лекувани с Фосренол, някои от тях до 4,5 години, се отбелязват повишаващи се нива на лантан с течение на времето (виж точка 5.1). Няма налични клинични данни за отлагане на лантан в други човешки тъкани. Данните за безопасност, надвишаващи 24 месеца, в момента са ограничени. Рискът /ползата от по-продължителна употреба трябва да бъдат преценени внимателно.

В клиничните проучвания на Фосренол не са включвани пациенти, страдащи от остра, пептична язва, улцерозен колит, болест на Крон или чревна непроходимост. При такива пациенти, Фосренол трябва да бъде използван след внимателна оценка на ползата и риска.

Пациенти с бъбречна недостатъчност могат да развият хипокалциемия. Фосренол не съдържа калций. Следователно, за тази група пациенти, нивата на серумния калций трябва да бъдат контролирани през редовни интервали от време и да се дават и подходящи добавки.

Не съществуват фармакокинетични данни за пациенти с нарушена чернодробна функция. Лантанът не се метаболизира от чернодробните ензими, но най-вероятно се отделя в жлъчката. Условия, водещи до значително намаляване на количеството жлъчка, могат да се свържат с постепенно нарастващо забавяне на отделянето на лантана, което може да доведе до по-високи плазмени нива и увеличено отлагане на лантана в тъканите (виж точки 5.2 и 5.3). Следователно, трябва да се обърне особено внимание на тези пациенти, като може да се наложи и наблюдение на чернодробната функция.



Не е установена безопасността и ефикасността на Фосренол при пациенти в педиатрична възраст; употребата при деца не се препоръчва (виж точка 4.2).

Ако се развие хипофосфатемия трябва да се преустанови приемането на Фосренол.

Коремните рентгенографии на пациенти, приемащи лантанов карбонат могат да имат рентгенопозитивен образ, типичен за контрастно вещество.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Лантановият III карбонат хидрат може да повиши нивото на стомашното рН. Не се препоръчва прием на вещества, за които е известно че взаимодействат с антиациди, до 2 часа след приемането на дозата Фосренол (напр. хлороквин, хидроксихлороквин и кетоконазол).

При здрави индивиди, абсорбцията и фармакокинетиката на лантана не се повлияват от едновременно приемане на цитрати.

Серумните нива на мастно-разтворимите витамини А, D, Е и К не се повлияват от приемането на Фосренол при клинични проучвания.

Проучванията при доброволци показват, че приемане на Фосренол, едновременно с дигоксин, варфарин или метопролол, не води до клинично значими промени във фармакокинетичните профили на тези лекарства.

В симулативен стомашен сок, лантановият III карбонат хидрат не формира неразтворими комплекси с варфарин, дигоксин, фуросемид, фенитоин, метопролол или еналаприл, което предполага слаб потенциал за повлияване на абсорбцията на тези лекарства.

Взаимодействието с лекарства, като тетрациклин, доксициклин и флоксацините, обаче е теоретически възможно, и в случай че тези вещества ще се приемат едновременно, се препоръчва същите да не се приемат до 2 часа след приетата доза Фосренол.

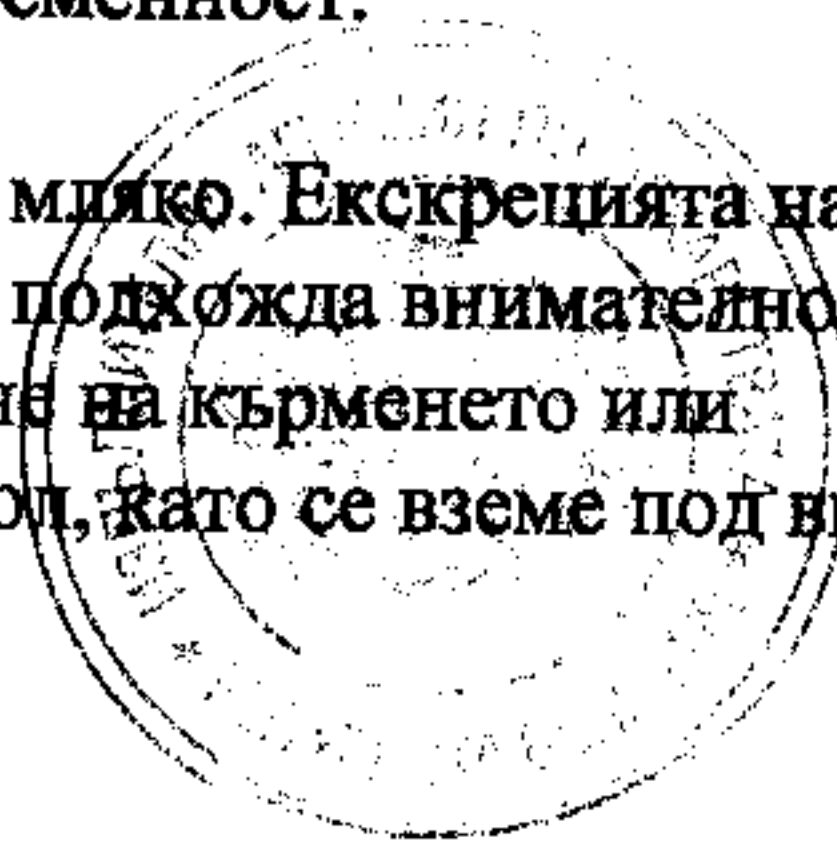
Лантановият III карбонат хидрат не е субстрат на цитохром P450 и не инхибира значително действията на основните човешки цитохромни P450 изоензими, CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9 или CYP2C19 ин-витро.

4.6 Бременност и кърмене

Няма достатъчни данни за приложението на Фосренол при бременни жени.

Проучване, направено при плъхове показва репродуктивна фетотоксичност (по-късно отваряне на очите и полово съзряване) и намалено тегло на малките при високи дози (виж точка 5.3). Потенциалният риск при употреба върху хора е неизвестен. Не се препоръчва употребата на Фосренол по време на бременност.

Не е известно дали лантанът се отделя в човешкото мляко. Екскрецията на лантана с млякото не е изследвана при животни. Трябва да се подхожда внимателно при вземането на решение за продължаване/прекратяване на кърменето или продължаване/прекратяване на лечението с Фосренол, като се вземе под внимание



потенциалната полза от кърменето на детето и потенциалната полза от терапията с Фосренол на кърмеща майка.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

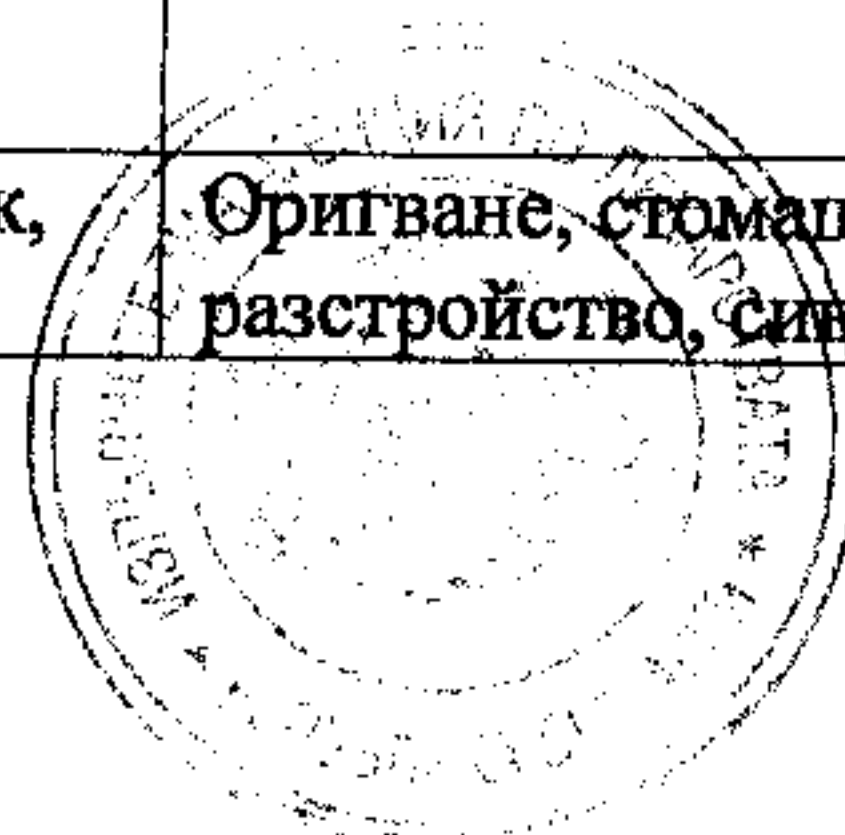
Фосренол може да причини замаяност и световъртеж, които могат да повлияят върху способността за шофиране и работата с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Безопасната употреба на Фосренол при пациенти в терминален стадий на бъбречна недостатъчност (ESRF) на поддържаща хемодиализа и перитониална диализа е изследвана в три краткосрочни, плацебо-контролирани, двойно-слепи проучвания, три дългосрочни, сравнителни проучвания, и три дългосрочни отворени проучвания. Тези проучвания осигуряват пълна база данни за безопасност за 1754 пациенти, лекувани с лантанов III карбонат хидрат, като 495 от тях са лекувани с него повече от 1 година, а терапията на 130 пациенти е продължила повече от 2 години, което представлява среден прием от 272,1 дни (средна стойност 184,0 дни, диапазон 1-1123 дни).

Приблизително 24% от всички пациенти участвали в тези проучвания съобщават за нежелани реакции свързани с лекарството, които са потвърдени от изследователя. Не са докладвани индивидуални нежелани лекарствени реакции с честота, по-голяма от 10%. Най-често срещаните нежелани лекарствени реакции, като се изключи хипокалциемията, са със стомашно-чревен характер; които се свеждат до минимум при приема на Фосренол едновременно с храна и които обикновено намаляват с течение на времето при продължително приемане (виж точка 4.2).

Орган, система	Чести реакции ($>1/100$, $<1/10$)	Нечести реакции ($>1/1,000$ до $<1/100$)
Инфекции и заразяване		Гастроентерит, ларингит
Нарушения на кръвоносната и лимфна системи		Еозинофилия
Ендокринни нарушения		Хиперпаратиреоидизъм
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипокалциемия	Хиперкалциемия, хипергликемия, хиперфосфатемия, хипофосфатемия, анорексия, увеличаване на апетита
Нарушения на нервната система		Замаяност, главоболие, промени във вкуса
Нарушения на ухото и лабиринта		Световъртеж
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка, запек, диария, диспепсия,	Оригване, стомашно разстройство, синдрома на



	газове, гадене, повръщане	спастичния колон, сухота в устата, езофагит, стоматит, редки изпражнения, проблеми със зъбите, стомашно-чревни смущение NOS (Не е определено по друг начин)*
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Алопеция, сърбеж, пруритус, еритематозен обрив, повишено потене
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		Артралгия, миалгия, остеопороза
Общи разстройства		Слабост, гръдна болка, умора, неразположение, периферен оток, болка, жажда.
Изследвания		Повишаване на алуминия в кръвта, повишаване на ГГТ, повишаване на чернодробните трансаминази, повишена алкална фосфата, намаляване на теглото.

* Не е определено по друг начин

Отчетени са известен брой други изолирани реакции, никоя от тях не е определена като неочаквана при тази група пациенти.

Наблюдават се преходни QT промени, но те не са свързани с увеличаване на броя на нежелани сърдечни инциденти.

4.9 Предозиране

Не са съобщени случаи на предозиране. Най-високата дневна доза на лантан, назначена на здрави доброволци по време на Фаза I на проучванията е 4718 mg, приета за 3 дни. Нежеланите реакции са от слаби до умерени и включват гадене и главоболие.

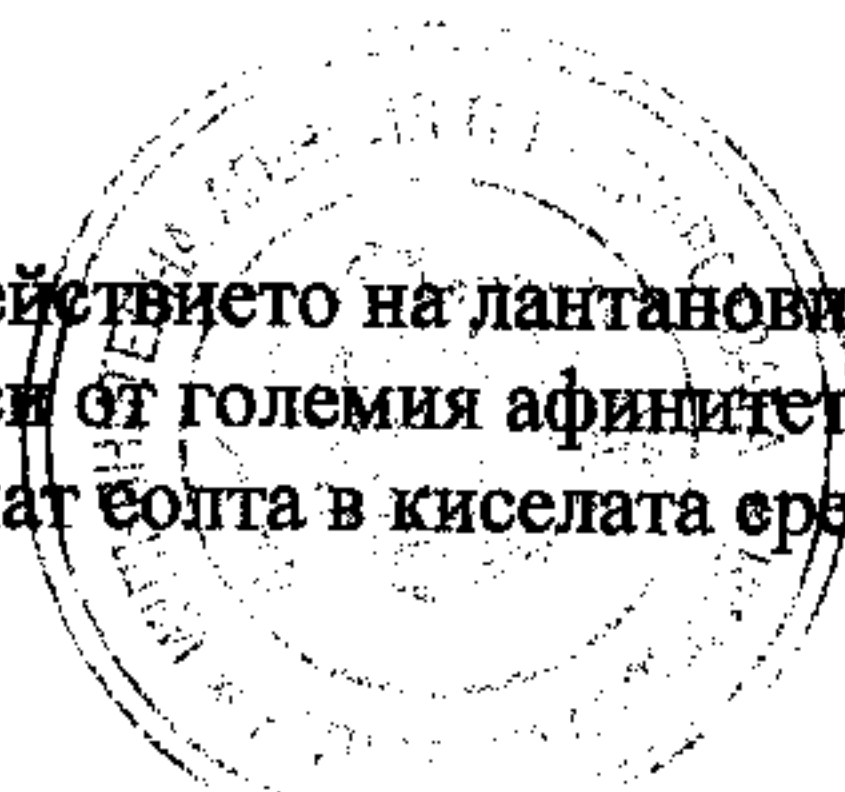
5 ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарствени продукти за лечение на хиперкалиемия и хиперфосфатемия.

АТС код: V03A E03

Фосренол съдържа лантанов III карбонат хидрат. Действието на лантановия III карбонат хидрат, като фосфат свързващ агент, зависи от големия афинитет на лантановите йони, които се освобождават от карбонат еопта в киселата среда на



стомаха, при фосфатна диета. Образува се неразтворим лантанов фосфат, което намалява абсорбцията на фосфатите от стомашно-чревния тракт.

Общо 1130 пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, лекувани с поддържаща хемодиализа или продължителна амбулаторна перитонеална диализа са изследвани в две проучвания фаза II и две - фаза III. Три проучвания са плацебо-контролирани (модели с 1 фиксирана доза и 2 титрувани дози) и едно, включващо калциев карбонат, като активен сравнител. По време на тези проучвания, 1016 пациенти са приемали лантанов III карбонат, 267 - калциев карбонат и 176 - плацебо.

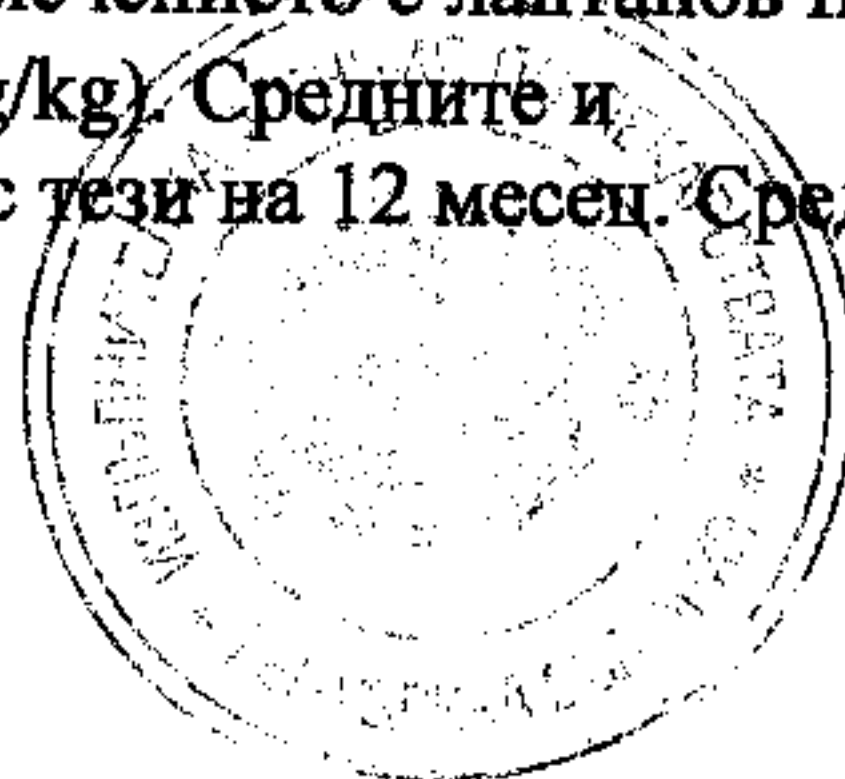
Двете плацебо-контролирани, рандомизирани проучвания включват пациенти на диализа след елиминиране на предишните фосфат-свързващи вещества. След титруване на лантановия карбонат за достигане на серумно ниво на фосфатите между 1,3 и 1,8mmol/L в едно от проучванията (доза до 2250mg/ден), или $\leq 1,8\text{mmol/L}$ във второто проучване (доза до 3000mg/ден), пациентите са били рандомизирани и им е назначаван лантанов карбонат или плацебо, като поддържащо лечение. След 4-тата седмица на рандомизираната, плацебо-контролирана фаза, концентрацията на серумен фосфат се увеличава между 0,5 и 0,6mmol/L в плацебо групата и в двете проучвания, по отношение на пациентите, останали на лечение с лантанов карбонат. 61% от пациентите, лекувани с лантанов карбонат са запазили отговора си, в сравнение с 23% от тези, получаващи плацебо.

Проучването, контролирано с активен компаратор показва, че нивата на серумен фосфат са намалели до целевите нива от 1,8mmol/l в края на 5-седмичния период на титруване, при 51% от пациентите в групата, приемаща лантан в сравнение с 57% в групата, приемаща калциев карбонат. През седмица 25, процентът на рандомизирани пациенти, показващи контролирани нива на серумен фосфат е подобен в двете терапевтични групи, 29% на лантан и 30% на калциев карбонат (използва се метода липса=неуспех). Средните нива на серумния фосфат са намалени до сходна стойност и в двете терапевтични групи.

По-нататъшните дългосрочни разширени проучвания показват поддържане на намаляването на фосфата при някои пациенти след продължително приемане за период от най-малко 2 години на лантанов карбонат.

Хиперкалциемия е била отчетена при 0,4% от пациентите, приемащи Фосренол в сравнение с 20,2% от тези, лекувани с калций-съдържащи свързващи вещества в сравнителните проучвания. Серумните концентрации на PTH могат да варират в зависимост от стойностите на серумния калций, фосфат и витамин D на пациента. Не са отчетени преки влияния на Фосренол върху серумните концентрации на серумния PTH.

При дългосрочни проучвания на костите се наблюдава тенденция към увеличаване на концентрациите на лантан в костите с течение на времето при контролираната група пациенти при осреднени данни, като средното ниво се увеличава 3 пъти при база 53 $\mu\text{g/kg}$ на 24 месеца. При пациенти, лекувани с лантанов III карбонат, концентрацията на лантан в костите се увеличава през първите 12 месеца от лечението с лантанов III карбонат до средно ниво 1328 $\mu\text{g/kg}$ (диапазон 122-5513 $\mu\text{g/kg}$). Средните и диапазоните концентрации на 18 и 24 месец са сходни с тези на 12 месец. Средното ниво на 54 месец е 4246 $\mu\text{g/kg}$ (диапазон 1673-9792 $\mu\text{g/kg}$).



Сравнителните костни биопсии (при започване на терапията и на една или две години) при рандомизирани пациенти, получаващи Фосренол или калциев карбонат в едно проучване и пациенти, рандомизирани и лекувани с Фосренол или алтернативна терапия във второ проучване, не показват различия в развиването на дефекти в минерализацията между групите.

5.2 Фармакокинетични свойства

Тъй като свързването между лантана и фосфора в храната настъпва в стомаха и горните дялове на тънките черва, терапевтичната ефективност на Фосренол не зависи от нивата на лантан в плазмата.

Лантанът се среща в околната среда. Измерването на фоновите нива при нелекувани с лантанов III карбонат хидрат пациенти с хронична бъбречна недостатъчност, по време на Фаза III от клиничните проучвания показват концентрации от $<0,05$ до $0,90$ ng/mL в плазмата и $<0,006$ до $1,0$ $\mu\text{g/g}$ в пробите от костни биопсии.

Абсорбция

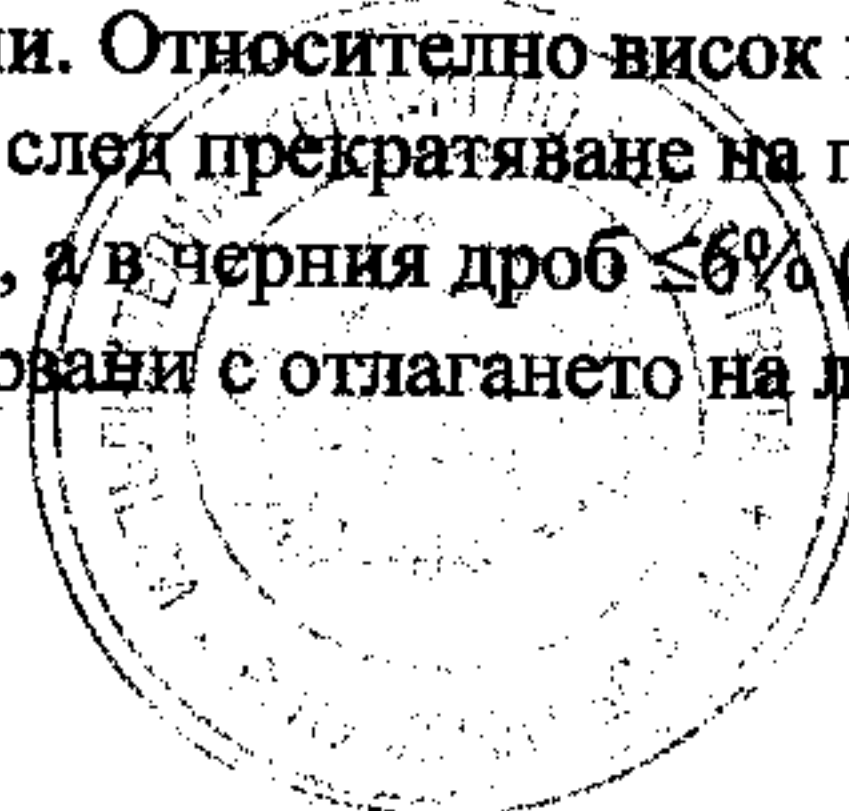
Лантановият III карбонат хидрат има слаба разтворимост във вода ($<0,01$ mg/mL при pH 7,5) и се абсорбира минимално след перорално приложение. Абсолютната перорална бионаличност при хората се оценява на $<0,002\%$.

След перорален прием на 250 до 1000 mg лантан, при здрави индивиди, плазмените AUC и C_{max} нарастват като функция от дозата, но не пропорционално, в съответствие с ограничената от разтворимостта абсорбция. Предполагаемият плазмен елиминационен полуживот при здрави индивиди е 36 часа.

При пациенти на бъбречна диализа, приемащи дози за 10 дни по 1000 mg лантан 3 пъти дневно, средната (\pm sd) пикова концентрация в плазмата е $1,06$ ($\pm 1,04$) ng/mL, а средният AUC_{last} е $31,1$ ($\pm 40,5$) ng.h/mL. Редовното наблюдение на кръвните нива при 1707 пациенти на бъбречна диализа, приемащи лантанов III карбонат хидрат за период до 2 години, не показва увеличени плазмени концентрации на лантан през този период от време.

Разпределение

Лантанът не се акумулира в плазмата на пациенти или животни след повтарящо се перорално приложение на лантанов карбонат III хидрат. Малката част от абсорбирания, перорално приложен лантан се свързва значително с плазмените протеини ($>99,7\%$) и при проучванията върху животни, се разпределя широко в тъканите на целия организъм, предимно костите, черния дроб и стомашно-чревния тракт, включително мезентериалните лимфни възли. При дългосрочните проучвания върху животни, концентрациите на лантан в много тъкани, включително стомашно-чревния тракт, костите и черния дроб се увеличават с времето до нива, неколkokратно по-високи от тези в плазмата. Забележимо стабилно ниво на лантан бе постигнато в някои тъкани, напр. в черния дроб, докато нивата в стомашно-чревния тракт нарастват с продължителността на лечението. Промените в нивата на лантан в тъканите, след прекратяване на лечението, варират в различните тъкани. Относително висок процент от лантана се задържа в тъканите за повече от 6 месеца след прекратяване на приема му (среден % задържан в кост $\leq 100\%$ (плъх) и $\leq 87\%$ (куче), а в черния дроб $\leq 6\%$ (плъх) и $\leq 82\%$ (куче). Не се наблюдават нежелани реакции, свързани с отлагането на лантан в



тъканите при дългосрочните проучвания върху животни, приемащи високи перорални дози лантанов III карбонат (виж 5.3) (Виж точка 5.1 за информация, отнасяща се до промените на концентрациите на лантан в костните биопсии, взети от пациенти на бъбречна диализа след едногодишно лечение с лантан, съдържащ фосфат-свързващи вещества, спрямо калций-съдържащи фосфат-свързващи вещества).

Метаболизъм

Лантанът не се метаболизира.

Не са провеждани проучвания при пациенти с хронична бъбречна недостатъчност и имащи нарушена чернодробна функция. При пациенти със съществуващи чернодробни смущения, по време на навлизане във Фаза III на клиничните проучвания, не се наблюдава повишена плазмена експозиция на лантан или влошаване на чернодробните функции след лечение с Фосренол за периоди до 2 години.

Елиминиране

Лантанът се отделя главно с изпражненията като само около 0,000031% от пероралната доза се отделя чрез урината при здрави индивиди (бъбречен клирънс приблизително 1 mL/мин., представляващ <2% от общия плазмен клирънс).

След интравенозно приложение при животни, лантанът се отделя главно с изпражненията (74% от дозата), както чрез жлъчката, така и чрез директен трансфер през чревните стени. Бъбречната екскреция е с минимално значение.

5.3 Предклинични данни за безопасност

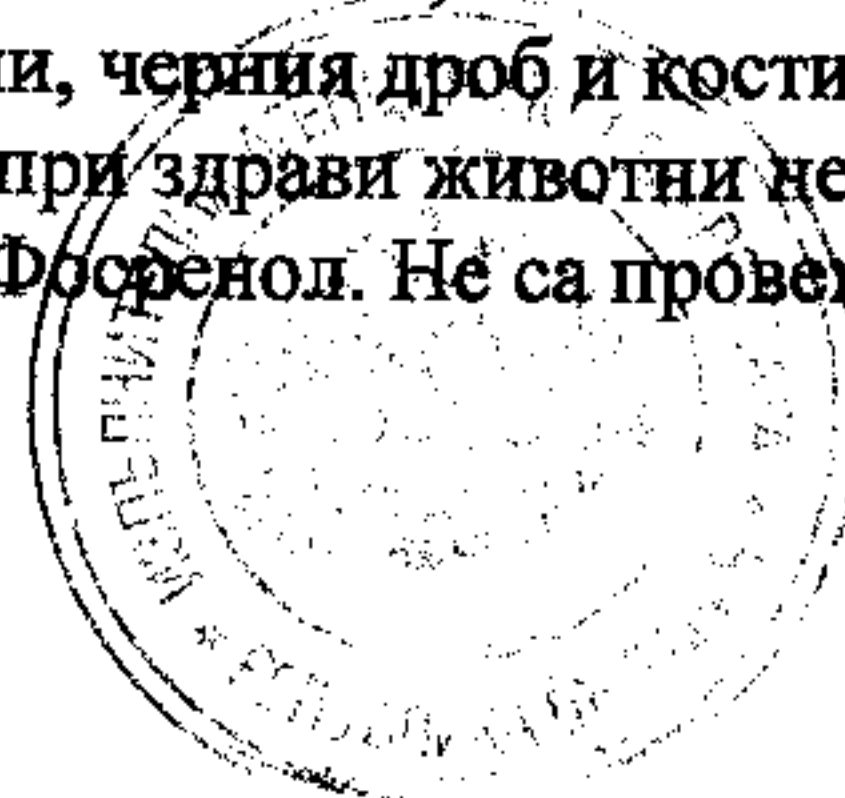
Предклиничните данни не показват специфични опасности за хората, като се основават на конвенционални проучвания за безопасна фармакология, токсичност при повтарящи се дози или генотоксичност.

При фармакологичните проучвания за безопасност, лантановият III карбонат хидрат понижава стомашната киселинност при плъхове.

При плъхове, приели високи дози лантанов III карбонат хидрат от ден 6 на бременността до ден 20 след раждането, не се наблюдават ефекти върху бременната, но е наблюдавано намаляване на теглото на новородените и забавяне при някои маркери на развитието (отваряне на очите и влагалището). При зайци, на които са дадени високи дневни дози лантанов III карбонат хидрат по време на бременност са наблюдавани токсичност при бременните, намаляване на приема на храна от майките и нарастването им на тегло, повишен брой пре- и след имплантационни аборти и намалено тегло на новородените

Лантановият III карбонат хидрат не е канцерогенен за мишки и плъхове. При мишките се наблюдава увеличаване на аденомите на стомашните жлези при групата с високи дози (1500 mg/kg/ден). Неопластичният отговор при мишките се разглежда като свързан с увеличаването на спонтанните паталогични промени в стомаха, и е с малко клинично значение.

Проучванията при животни показват отлагане на лантан в тъканите, главно в стомашно-чревния тракт, мезентериалните лимфни възли, черния дроб и костите (вижте точка 5.2). Така или иначе, проучванията досега при здрави животни не показват никаква опасност за човека при употребата на Фосренол. Не са провеждани специфични проучвания за имунотоксичност.



6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Dextrates (hydrated) / Декстрати (хидратирани)

Silica, colloidal anhydrous / Силициев диоксид, колоиден безводен

Magnesium stearate / Магнезиев стеарат.

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

2 години.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Бели, цилиндрични бутилки от полиетилен (HDPE) затворени с полипропиленова защитена от деца капачка на винт и тампон от изкуствена коприна.

Видове опаковки

10, 15, 30, 50, 90, 100 таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7 ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Shire Pharmaceutical Contracts Ltd
Hampshire International Business Park
Basingstoke
Hampshire, RG24 8EP
United Kingdom / Великобритания

8 НОМЕР (А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

9 ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

10 ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

