

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ANTAX 1000 mg oral toz içeren saşe

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir saşe, 1000 mg lantanyum'a eşdeğer 2166,4 mg lantanyum karbonat oktahidrat içerir.

Yardımcı maddeler:

Dekstrat hidrat (glukoz olarak).....793,6 mg

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral Toz İçeren Saşe

Beyaz renkli, akıcı granüler toz

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ANTAX, hemodiyaliz veya sürekli ambulator peritoneal diyaliz uygulanan kronik böbrek yetmezliği olan yetişkin hastalarda hiperfosfateminin kontrolü için fosfat bağlama ajanı olarak endikedir. ANTAX ayrıca, tek başına düşük fosfat diyetinin serum fosfat seviyelerini kontrol etmek için yetersiz olduğu, serum fosfat seviyesi $\geq 1,78$ mmol/L olan ve diyaliz uygulanmayan kronik böbrek hastalığı olan yetişkin hastalarda endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler ve Yaşlılar (65 yaş üstü):

ANTAX bölünmüş dozlar halinde yemekler ile birlikte veya yemeklerden hemen sonra alınmalıdır. Hastalar fosfat ve sıvı alımının kontrolü için önerilen diyetlere uymalıdır. ANTAX, yumuşak bir yiyecek ile karıştırılmak üzere oral toz şeklinde sunulmaktadır, böylece ilave sıvı alımı ihtiyacı da önlenmektedir. Serum fosfat seviyeleri takip edilmelidir ve istenilen serum fosfat seviyesine ulaşılan kadar ANTAX dozu her 2-3 haftada bir ayarlanmalıdır. Daha sonra hasta düzenli olarak takip edilmelidir.

Serum fosfat seviyelerinin kontrolü günlük 750 mg'dan başlayan dozlar ile sağlanmıştır. Sınırlı sayıda hasta ile yapılan klinik çalışmalarda maksimum doz 3750 mg olarak belirtilmiştir. Lantanyum tedavisine yanıt veren hastalar genellikle günlük 1500-3000 mg'lık lantanyum dozları ile istenilen serum fosfat seviyelerine ulaşırlar.

Uygulama şekli:

ANTAX oral uygulama içindir.

ANTAX, az miktarda yumuşak yiyeceklerin içine karıştırılmalıdır ve hemen tüketilmelidir (15 dk. içinde). Şaşe, kullanmadan hemen önce açılmalıdır. ANTAX yiyeceğe karıştırıldıktan sonra, bir sonraki kullanım için saklanmamalıdır. ANTAX çözünebilir değildir ve uygulama için sıvı içinde çözündürülmemelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliğinin lantanyum farmakokinetiği üzerine olan etkisi değerlendirilmemiştir. Etki mekanizması ve karaciğerden metabolize olmaması nedeniyle karaciğer yetmezliğinde doz ayarlaması yapılmamalıdır, fakat hastalar dikkatli takip edilmelidir (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

Lantanyum'un çocuklarda ve 18 yaşın altındaki adölesan hastalarda güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir (bkz. Bölüm 4.8 ve 5.1). Halihazırda mevcut veriler Bölüm 5.1 ve 5.2'de açıklanmıştır, ancak pozoloji konusunda herhangi bir öneri yapılamaz.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda herhangi bir doz ayarlaması önerilmemektedir.

4.3. Kontrendikasyonlar

Lantanyum karbonat oktahidrat'a veya bileşimindeki yardımcı maddelerden (bkz. Bölüm 6.1) herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olanlarda ve hipofosfatemi durumunda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Lantanyum ile yapılan hayvan çalışmalarında lantanyum'un dokuda biriktiği gözlenmiştir. Lantanyum ile tedavi edilen 105 hastanın (bazı hastalar 4,5 yıla kadar tedavi edilmiştir) kemik biyopsisinde lantanyum seviyesinin zamanla arttığı belirtilmiştir (bkz. Bölüm 5.1). Özellikle uzun süreli kullanımdan sonra gastrointestinal mukozada lantanyum birikimi vakaları bildirilmiştir. Gastroduodenal mukozada lantanyum birikimi endoskopik olarak farklı boyut ve şekillerde beyazımsı lezyonlar olarak gösterilir. Ayrıca, kronik veya aktif inflamasyon, glandüler atrofi, rejeneratif değişiklikler, foveolar hiperplazi, intestinal metaplazi ve neoplazi gibi lantanyum birikimi olan gastroduodenal mukozada çeşitli patolojik özellikler tanımlanmıştır.

Klinik çalışmalarda lantanyum'un 2 yıldan uzun süre kullanımı ile ilgili bilgi sınırlıdır. Ancak 6 yıla kadar lantanyum alan gönüllülerde tedavinin yarar/risk profilinde herhangi bir değişiklik görülmemiştir.

Lantanyum ile ilişkili olarak gastrointestinal obstrüksiyon, ileus, subileus ve gastrointestinal perforasyon vakaları bildirilmiştir, bazıları cerrahi müdahale veya hastaneye yatış gerektirir (bkz. Bölüm 4.8).

Gastrointestinal obstrüksiyon, ileus, subileus ve perforasyona yatkın tüm hastalarda, örneğin gastrointestinal anatomisi değiştirilmiş olanlar (örn. divertiküler hastalık, peritonit, gastrointestinal cerrahi öyküsü, gastrointestinal kanser ve gastrointestinal ülser), hipomotilite bozuklukları (örn. kabızlık, diyabetik gastroparezi) ve bu etkileri güçlendirdiği bilinen ilaçlarla birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.

Lantanyum karbonat ile tedavi sırasında, doktorlar ve hastalar, özellikle bağırsak tıkanıklığı, ileus veya subileusu gösterebilen kabızlık ve karın ağrısı/gerginliği olmak üzere gastrointestinal bozuklukların belirti ve semptomlarına karşı uyanık olmalıdırlar.

Şiddetli kabızlık veya diğer ciddi gastrointestinal belirti ve semptomlar gelişen hastalarda lantanyum karbonat ile tedavi yeniden değerlendirilmelidir.

Lantanyum ile yapılan klinik çalışmalara akut peptik ülseri, ülseratif koliti, Crohn hastalığı veya bağırsak tıkanması olan hastalar dahil edilmemiştir.

Böbrek yetmezliği olan hastalarda hipokalsemi gelişebilir. ANTAX kalsiyum içermez. Bu nedenle bu hastaların serum kalsiyum seviyeleri düzenli olarak takip edilmeli ve hastalara uygun takviyeler verilmelidir.

Lantanyum karaciğer enzimleri ile metabolize olmaz fakat safra yoluyla atılma olasılığı yüksektir. Safra akışının belirgin oranda azalmasına neden olan durumlar lantanyum'un daha yavaş elimine olması ile ilişkili olabilir ve bu durumlar plazma lantanyum seviyelerinin ve lantanyum'un dokuda birikiminin artması ile sonuçlanabilir (bkz. Bölüm 5.2 ve 5.3). Emilen lantanyum başlıca karaciğerden elimine olduğundan dolayı, karaciğer fonksiyon testlerinin izlenmesi önerilmektedir.

Eğer hastada hipofosfatemi gelişirse ANTAX kullanımı kesilmelidir.

Lantanyum karbonat alan hastaların karın röntgeninde, görüntüleme ajanına özgü radyoopak görünüme rastlanabilir.

ANTAX dekstrat hidrat (glukoz olarak) içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intolerans problemi (örneğin glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu) olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Lantanyum karbonat gastrik pH'yi artırabilir. Antasitler ile etkileştiği bilinen bileşikler (örn; klorokin, hidroklorokin ve ketokonazol) ANTAX alınmasından 2 saat önce veya sonrasında kadar alınmamalıdır.

Sağlıklı gönüllülerde lantanyum'un sitrat ile birlikte uygulanması sonucu emilimi ve farmakokinetiği etkilenmemiştir.

Klinik çalışmalarda yağda çözünebilen vitaminler A, D, E ve K'nın serum seviyeleri lantanyum uygulanmasından etkilenmemiştir.

İnsan gönüllü çalışmaları lantanyum ile digoksin, varfarin veya metoprolol uygulanmasının bu ilaçların farmakokinetik profillerinde klinik olarak anlamlı değişikliklere neden olmadığını göstermiştir.

Simüle edilmiş gastrik sıvıda lantanyum karbonat; varfarin, digoksin, furosemid, fenitoin, metoprolol veya enalapril ile çözünmeyen kompleksler oluşturmamıştır. Bu durum lantanyum'un bu ilaçların emilimini etkileme potansiyelinin düşük olduğunu gösterir.

Fakat lantanyum'un, tetrasiklin ve doksisisiklin gibi ilaçlar ile etkileşimi teorik olarak mümkündür ve bu ilaçlar ANTAX alınmasından 2 saat önce veya sonrasına kadar alınmamalıdır.

Sağlıklı gönüllülerde yapılan tek doz çalışmada, lantanyum ile birlikte alındığında oral siprofloksasin biyoyararlanımının yaklaşık %50 azaldığı gözlenmiştir. Oral floksasin içeren ürünlerin ANTAX uygulandıktan en az 2 saat önce veya 4 saat sonra alınması önerilir.

Fosfat bağlayıcıların (lantanyum dahil) levotiroksinin emilimini azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle, tiroid hormon replasman tedavisi ANTAX alınmasından 2 saat önce veya sonrasına kadar alınmamalıdır. Tiroid hormon replasman tedavisi ile ANTAX alan hastalarda TSH seviyelerinin yakından takibi önerilir.

Lantanyum karbonat sitokrom P450 için bir substrat değildir ve *in vitro* olarak insan sitokrom P450 izoenzimleri; CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9 veya CYP2C19'un aktivitesini belirgin derecede inhibe etmez.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler mevcut değildir.

Pediyatrik popülasyon

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması tespit edilmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

ANTAX'ın çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar ve doğum kontrolü üzerine olan etkisi bilinmemektedir.

Gebelik dönemi

Lantanyum'un gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Sıçanlarda yapılan bir çalışmada üreme fütotoksitesitesi (yavrunun doğum sonrası gözünü geç açması ve seksüel maturasyon) ve yüksek dozlarda yavru ağırlıklarında azalma gözlenmiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

ANTAX'ın gebelik sırasında kullanımı önerilmemektedir.

Laktasyon dönemi

Lantanyum'un insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Lantanyum'un süt ile atılımı hayvanlar üzerinde çalışılmamıştır.

Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da ANTAX'ın tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve ANTAX tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Lantanyum'un insan fertilitesi üzerindeki etkisi hakkında herhangi bir çalışma yoktur.

Sıçan toksikolojisi çalışmalarında, lantanyum karbonat'ın doğurganlık üzerinde hiçbir olumsuz etkisi olmamıştır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Lantanyum sersemliğe ve baş dönmesine neden olabilir ve araç ve makine kullanma yeteneğini bozabilir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Lantanyum'un hastalarda kullanımının güvenliliği, bir takım klinik çalışmalarda incelenmiştir. Baş ağrısı ve alerjik cilt reaksiyonları haricinde en yaygın bildirilen istenmeyen etkiler gastrointestinal kaynaklıdır; bunlar lantanyum'un yemekler ile alınmasıyla en aza indirilir ve genel olarak devam eden tedavi ile azalır (bkz. Bölüm 4.2).

İstenmeyen etkilerin görülme sıklığı aşağıdaki gibi derecelendirilmiştir: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Yaygın olmayan: Gastroenterit, larenjit

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Yaygın olmayan: Eozinofili

Endokrin hastalıkları

Yaygın olmayan: Hiperparatiroidizm

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Hipokalsemi

Yaygın olmayan: Hiperkalsemi, hiperglisemi, hiperfosfatem, hipofosfatem, anoreksi, iştah artışı

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Sersemlik, tat almada değişiklik

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Baş dönmesi

Gastrointestinal hastalıklar*

Çok yaygın: Abdominal ağrı, diyare, bulantı, kusma

Yaygın: Konstipasyon, dispepsi, mide gazında artış

Yaygın olmayan: İleus, subileus, bağırsak tıkanıklığı, irritabl bağırsak sendromu, özofajit, stomatit, gevşek dışkı, sindirim güçlüğü, gastrointestinal bozukluklar (başka bir şekilde tanımlanmamış), ağız kuruluğu, diş bozuklukları, geğirme

Seyrek: İntestinal perforasyon

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Alopesi, terlemede artış

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Artralji, miyalji, osteoporoz

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın olmayan: Asteni, göğüs ağrısı, yorgunluk, malazi, periferik ödem, ağrı, susuzluk

Araştırmalar

Yaygın olmayan: Kan alüminyum düzeyinde artış, gamma-glutamil transferaz düzeyinde artış, hepatik transaminaz düzeyinde artış, artmış alkali fosfataz, kilo kaybı

Bilinmiyor: Ürün kalıntısı mevcudiyeti¹

¹ Bölüm 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri bölümündeki Gastrointestinal mukozada lantanyum birikimi uyarısına bakın.

*Sağlıklı gönüllülerle yapılan bir klinik çalışmada, gastrointestinal advers olay insidansı, lantanyum'un oral toz formülasyon uygulamasında (13 kişi, % 18,3), çiğneme tabletine göre daha fazlaydı (4 kişi, % 6,6)

Pazarlama sonrası deneyim: Lantanyum'un pazarlama sonrası kullanımı sırasında alerjik cilt reaksiyonları (deri döküntüleri, ürtiker ve prurit dahil) bildirilmiştir, bunlar lantanyum karbonat tedavisi ile yakın zamansal ilişki gösterir. Klinik çalışmalar sonucunda alerjik cilt reaksiyonları hem lantanyum gruplarında hem de plasebo ile aktif tedavinin karşılaştırıldığı gruplarda çok yaygın ($\geq 1/10$) sıklıkta görülmüştür.

Bildirilen birkaç ilave izole reaksiyon olmasına rağmen, bu reaksiyonların hiçbirisi bu hasta popülasyonunda beklenmeyen olarak değerlendirilmemiştir.

Geçici QT değişiklikleri gözlemlenmiştir fakat bunlar kardiyak advers olayların artışı ile ilişkili değildir.

Pediyatrik popülasyon

Çocuklarda advers reaksiyonların sıklığı, tipi ve şiddeti tam olarak belirlenmemiştir. Özellikle çocuklarda tedavi ile kemikte birikim ve büyüme geriliği riskinde belirsizlik mevcuttur.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; Tel: 0 800 314 00 08; Faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Bildirilen doz aşımı vakası yoktur. Faz I çalışmaları sırasında sağlıklı gönüllülere uygulanan en yüksek günlük lantanyum dozu 3 gün verilen 4718 mg'dir. Advers etkiler hafif-orta şiddettedir ve bulantı ve baş ağrısını içerir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Hiperkalemi ve hiperfosfatemi tedavisinde kullanılan ilaçlar
ATC kodu: V03AE03

ANTAX, lantanyum karbonat oktahidrat içerir. Lantanyum karbonat oktahidrat'ın fosfat bağlayıcı olarak aktivitesi, besinlerle alınan fosfat için midenin asit ortamında karbonat tuzundan salınan lantanyum iyonlarının yüksek afinitesine bağlıdır. Fosfatın gastrointestinal kanaldan emilimini azaltan insolubl lantanyum fosfat oluşur.

3 gün boyunca, günde 3 kez oral toz veya çiğneme tableti şeklinde lantanyum uygulanan sağlıklı gönüllülerde, üriner fosfat atılımına göre lantanyum oral toz ve çiğneme tableti formları, farmakodinamik açıdan eşit bulunmuştur.

Çiğneme tableti ile yapılan çalışmalardan elde edilen bilgiler

İdame hemodiyaliz veya sürekli ambulator peritoneal diyaliz uygulanan kronik böbrek yetmezliği olan 1130 hasta ile iki tane faz II ve iki tane faz III çalışma yapılmıştır. Bu üç çalışma plasebo kontrollü (1 sabit doz ve 2 titre edilmiş doz) olarak yürütülmüştür. Çalışmalardan birinde aktif komparatör olarak kalsiyum karbonat kullanılmıştır. Bu çalışmalar sırasında 1016 hasta lantanyum karbonat, 267 hasta kalsiyum karbonat ve 176 hasta plasebo almıştır.

İki plasebo-kontrollü randomize çalışmaya daha önce alınan fosfat bağlayıcılardan arınmış diyaliz hastaları dahil edilmiştir. Birinci çalışmada 1,3 ve 1,8 mmol/L arasındaki (2250 mg/gün'e kadar olan dozlar) serum fosfat seviyesine veya ikinci çalışmada $\leq 1,8$ mmol/L'lik (3000 mg/gün'e kadar olan dozlar) serum fosfat seviyesine ulaşmak için lantanyum karbonat'ın titrasyonundan sonra hastalar idame tedavi olarak lantanyum karbonat veya plasebo alacak şekilde randomize edilmişlerdir. 4 hafta süren randomize plasebo-kontrollü faz sonrasında serum fosfat konsantrasyonu her iki çalışmada, lantanyum karbonat tedavisi alan hastalara kıyasla plasebo grubunda 0,5-0,6 mmol/L'ye yükselmiştir. Plasebo alan hastaların %23'üne kıyasla lantanyum karbonat alan hastaların %61'i tedaviye yanıt vermeyi sürdürmüştür.

Aktif karşılaştırma çalışması serum fosfat seviyelerinin kalsiyum karbonat alan hastaların %57'sine kıyasla lantanyum alan hastaların %51'inde, 5 hafta titrasyon periyodu sonunda 1,8 mmol/L'lik hedef seviyelere indiğini göstermiştir. 25. haftada serum fosfat seviyeleri kontrol altında olan randomize edilmiş hastaların yüzdesinin her iki grupta benzer olduğu görülmüştür (lantanyum alan hastaların %29'u ve kalsiyum karbonat alan hastaların %30'u). Ortalama serum fosfat seviyeleri her iki tedavi grubunda benzer miktarda azalmıştır.

Diğer uzun-süreli ilave çalışmalar en az 2 yıl devam eden lantanyum karbonat uygulanmasını takiben bazı hastalarda fosfat azalmasının devam ettiğini göstermiştir.

Karşılaştırmalı çalışmalarda kalsiyum bazlı bağlayıcıları alan hastaların %20,2'sine kıyasla lantanyum karbonat alan hastaların %0,4'ünde hiperkalsemi bildirilmiştir. Serum paratiroid hormon konsantrasyonları hastanın serum kalsiyum, fosfat ve vitamin D seviyelerine bağlı olarak değişiklik gösterebilir. Lantanyum karbonat, serum paratiroid hormon düzeyleri üzerinde doğrudan etki göstermemiştir.

Uzun süreli kemik çalışmalarında, zaman ile kontrol popülasyonunun kemik lantanyum konsantrasyonlarında artma eğilimi gözlemlenmiştir. 24. ayda başlangıç konsantrasyonu 3 kat artarak 53 mcg/kg'a ulaşmıştır.

Lantanyum karbonat ile tedavi edilen hastalarda, medyan kemik lantanyum konsantrasyonu lantanyum karbonat tedavisinin ilk 12 ayında 1328 mcg/kg'a kadar (122-5513 mcg/kg aralığında) artmıştır. 18. ve 24. ayda medyan ve aralık konsantrasyonlarının 12. ay ile benzer olduğu belirtilmiştir. 54. ayda medyan konsantrasyonun 4246 mcg/kg (1673-9792 mcg/kg aralığında) olduğu gözlenmiştir.

Bir çalışmada lantanyum karbonat ya da kalsiyum karbonat alacak şekilde randomize olan hastaların ve ikinci çalışmada lantanyum karbonat ya da alternatif tedavi alacak şekilde randomize olan hastaların kemik biyopsilerinde (başlangıçta ve birinci veya ikinci yılda) gruplar arasında mineralizasyon defekti gelişiminde hiçbir farklılık gözlenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon

Diyalize giren kronik böbrek hastalığı olan hiperfosfatemili pediyatrik hastalarda lantanyumun etkililiğini ve güvenliliğini araştırmak için açık etiketli bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışma, kalsiyum karbonatla istatistiksel eşitsizlik karşılaştırması için gereken orijinal planlanmış örnekleme boyutuna ulaşmadığından, nihai veriler üzerinde yalnızca tanımlayıcı analiz yapılmıştır. FAS popülasyonundaki 52 hasta, Bölüm 2b ve 3'te birlikte lantanyum karbonata maruz kalmıştır. Bölüm 2b'de 51 kayıtlı hasta vardı ve 10'u devam etmedi; Bölüm 3'te 42 hasta vardı ve 7'si devam etmedi; toplam maruziyet 26,8 hasta yılıydı ve gözlem süresi 36,8 hasta yılı idi.

Lantanyum ile 8 haftalık tedaviden sonra, birincil analiz popülasyonuna dahil edilen deneklerin %35'i, Böbrek Hastalığı Sonuçları Kalite Girişimi (KDOQI)'nde belirtilen serum hedef fosfor seviyelerini karşıladı (yani, <12 yaş için <1,94 mmol/L; 12 ila 18 yaş arası için <1,78 mmol/L).

Diyalizde olan ve ortalama günlük 1705 mg (medyan 1500 mg) doz uygulanan kronik böbrek hastalığı olan pediyatrik hastalarda bu çalışmada lantanyum karbonat ile ilgili yeni önemli güvenlik sorunları tanımlanmamıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Lantanyum ve besinlerden alınan fosfor, mide lümeninde ve ince bağırsağın üst kısmında birbirine bağlandığı için lantanyum'un terapötik etkililiği plazmadaki lantanyum seviyelerine bağlı değildir.

Lantanyum doğada bulunmaktadır. Lantanyum karbonat hidrat tedavisi almamış kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda yapılan Faz III klinik çalışmalarda, arkaplan lantanyum

seviyelerinin ölçümü, plazmada <0,05 ila 0,90 ng / mL ve kemik biyopsi örneklerinde <0,006 ila 1,0 mcg/g konsantrasyonlarında bulunduğunu göstermiştir.

Emilim

Oral toz veya çiğneme tableti formunda lantanyum'un 3 gün boyunca günde 3 kez sağlıklı gönüllülere uygulanması sonucunda, lantanyum'a sistemik maruziyetin (EAA₀₋₄₈ ve C_{max}'a göre) oral toz uygulamasını takiben çiğneme tabletine göre yaklaşık %30 daha fazla ve daha değişken olduğu görülmüştür. Çiğneme tableti verileri ile karşılaştırıldığında, oral toz uygulamasından sonraki sistemik maruziyet, mutlak biyoyararlanım (<%0,002) ile tutarlıdır.

Kronik böbrek hastalığı olan ve kahvaltıdan sonra sabah oral toz uygulanan diyalizdeki hiperfosfataemik çocuklarda ve ergenlerde, lantanyum, uygulamadan sonra 3 ila 8 saat içinde t_{maks} değerine erişirken, tek bir dozdan sonra 12 ila 24 saat gibi geç bir sürede t_{maks} değerine ulaşacak şekilde yavaş emilir. Pediatrik hastalarda lantanyum farmakokinetik profili, lantanyum C_{maks} ve EAA için varyasyon katsayısı (CV) %100'den büyük olacak şekilde yüksek değişkenlik göstermiştir. Lantanyum t_{1/2} değeri tüm deneklerde tahmin edilememiştir, ancak ortalama t_{1/2} değeri yaklaşık olarak 19 saat olarak hesaplanmıştır (5 ila 35 saat aralığında).

Çiğneme tableti ile yapılan çalışmalardan elde edilen bilgiler

Lantanyum karbonat'ın suda çözünürlüğü azdır (pH 7,5'de <0,01 mg/mL) ve oral uygulamayı takiben az miktarda emilir. İnsanlarda mutlak biyoyararlanımı <%0,002 olarak belirlenmiştir.

Sağlıklı gönüllülerde 250-1000 mg oral tek doz lantanyum uygulandıktan sonra, çözünürlüğe bağlı emilim ile uyumlu bir şekilde plazma EAA ve C_{maks} değerleri dozun bir fonksiyonu olarak orantısaldan daha düşük bir artış göstermiştir.

Sağlıklı gönüllülerde plazma eliminasyon yarılanma ömrü 36 saat olarak belirtilmiştir.

10 gün süresince günde 3 defa 1000 mg lantanyum verilen diyaliz uygulanan hastalarda ortalama (\pm sd) doruk plazma konsantrasyonunun 1,06 (\pm 1,04) ng/mL ve ortalama EAA_{son}'un 31,1 (\pm 40,5) ng.saat/mL olduğu gözlenmiştir. 2 yıla kadar lantanyum karbonat alan 1707 diyaliz uygulanan hastanın kan seviyelerinin düzenli takibi sonucu, bu süre içerisinde lantanyum konsantrasyonlarında hiçbir artış olmadığı görülmüştür.

Dağılım

Lantanyum, lantanyum karbonat'ın tekrarlanan oral uygulamasından sonra insanlarda veya hayvanlarda plazmada birikmemiştir. Az miktarda emilen lantanyum plazma proteinlerine yaygın olarak bağlanır (>%99,7) ve hayvan çalışmalarında mezenterik lenf nodları dahil kemik, karaciğer ve gastrointestinal kanal gibi sistemik dokulara yaygın olarak dağılmıştır. Uzun süreli hayvan çalışmalarında gastrointestinal kanal, kemik ve karaciğer dahil çeşitli dokulardaki lantanyum konsantrasyonlarının zamanla plazma konsantrasyonundan birkaç kat daha fazla olduğu görülmüştür. Lantanyum bazı dokularda kararlı-durum seviyesine erişmiştir (örn. karaciğer). Gastrointestinal kanalda seviyeler tedavi süresince artmıştır. Tedavinin kesilmesinden sonra dokulardaki lantanyum seviyelerinin değişimi dokular arasında değişiklik göstermiştir. Dozlamanın kesilmesinden sonra 6 aydan daha uzun bir süre boyunca dokularda yüksek oranda lantanyum kalmıştır (medyan % tutulan; kemikte \leq %100 (sıçan) ve \leq %87 (köpek), karaciğerde \leq %6 (sıçan) ve \leq %82 (köpek)). Lantanyum karbonat'ın yüksek oral dozları ile uzun-süreli hayvan çalışmalarında lantanyum'un dokularda birikimi ile ilişkili

hiçbir advers etki görülmemiştir (bkz. Bölüm 5.3) (Lantanyum içeren fosfat bağlayıcılara karşı kalsiyum içeren fosfat bağlayıcılar ile bir yıl süren tedavi sonrasında diyaliz uygulanan hastalardan alınan kemik biyopsilerinde lantanyum konsantrasyonlarındaki değişiklikler ile ilgili bilgi için Bölüm 5.1' e bakınız).

Tek bir 500 mg lantanyum karbonat dozu alan çocuklarda (<12 yaş) ortalama lantanyum C_{maks} ve EAA_{son} değerleri 1000 mg lantanyum karbonat alan adölesanlarda gözlenen değerlerin yaklaşık üçte biri kadardır (sırası ile ortalama C_{maks} 0,214 ng/mL'ye karşılık 0,646 ng/mL ve ortalama EAA_{son} 2,57 ng.sa/mL'ye karşı 8,31 ng.sa/mL).

Biyotransformasyon

Lantanyum metabolize olmaz. Karaciğer yetmezliği ile kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda çalışmalar yürütülmemiştir. Faz III klinik çalışmaya katıldığında daha önceden karaciğer yetmezliği mevcut olan hastalar 2 yıla kadar lantanyum tedavisi gördükten sonra, hastalarda plazma lantanyum maruziyetinde artışa veya karaciğer fonksiyonunun kötüleşmesine dair herhangi bir kanıt gözlenmemiştir.

Eliminasyon

Lantanyum başlıca feçes yoluyla atılır, sağlıklı gönüllülerde dozun sadece yaklaşık %0,000031'i idrar ile atılmıştır (renal klerens yaklaşık 1 mL/dak, toplam plazma klerensinin <%2'sini temsil eder).

Hayvanlara intravenöz lantanyum uygulaması sonrasında, hem safra ile hem de bağırsak duvarı boyunca direkt transfer ile başlıca feçes yoluyla atılmıştır (dozun %74'ü). Böbreklerle atılım minör atılım yoludur

Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:

Veri yoktur.

5.3. Klinik öncesi güvenlik verileri

Klinik öncesi verileri geleneksel güvenlik farmakolojisi çalışmaları, tekrarlı doz toksisite çalışmaları, genotoksisite ve karsinojenik potansiyel çalışmalarına dayanarak insanlarda spesifik bir tehlike durumu olmadığını açığa çıkarmıştır.

Lantanyum karbonat, güvenilirlik farmakoloji çalışmasında sıçanda gastrik asiditeyi azaltmıştır.

Gestasyonunun 6. gününden post partumun 20. güne kadar yüksek dozlarda lantanyum karbonat uygulanan sıçanlarda maternal etkiler görülmemiştir fakat yavru ağırlığında azalma ve bazı gelişimsel işaretlerde (yavrunun gözünün açılması ve vajinal açılma) gecikmeler görülmüştür. Gestasyon sırasında lantanyum karbonat'ın yüksek dozlarının uygulandığı tavşanlarda azalmış maternal gıda alımı ve vücut ağırlığı artışı ile maternal toksisite, artmış pre- ve post- implantasyon kayıpları ve azalmış yavru ağırlıkları gözlemlenmiştir.

Lantanyum karbonat fare ve sıçanlarda karsinojenik değildir. Farede, yüksek-doz grubunda (1500 mg/kg/gün) gastrik glandular adenomlarda artış görülmüştür. Farede neoplastik yanıt spontan patolojik mide değişikliklerinin alevlenmesi ile ilişkili olarak değerlendirilmiştir ve klinik anlamı çok düşüktür.

Hayvanlardaki alışmalar lantanyum'un başlıca gastrointestinal kanal, mezentrik lenf nodları, karaciğer ve kemik dokularında birikimini göstermiştir (bkz. Bölüm 5.2). Ancak, sağlıklı hayvanların yaşamı boyunca yapılan çalışmalar lantanyum kullanımının insanlar için zararlı olduğunu göstermez. Spesifik immünotoksisite çalışmaları gerçekleştirilmemiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Dekstrat hidrat (glukoz olarak)
Kolloidal silikon dioksit
Magnezyum stearat

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliėi bulunmamaktadır.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliėi ve içeriėi

ANTAX, PET/Alüminyum/PET/PE film saşe ile ambalajlanmıştır.

Her biri 10 saşe içeren 3 kutunun bulunduėu 30 sařelik kutu ve her biri 10 saşe içeren 9 kutunun bulunduėu 90 sařelik kutu olarak takdim edilmektedir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliėi" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

NOBEL İLAÇ PAZARLAMA ve SANAYİİ LTD. şTİ.
İnkılap Mah. Akçakoca Sok. No:10
Ümraniye /İSTANBUL
Tel: 0 216 633 00 00
Faks: 0 212 633 60 01

8. RUHSAT NUMARASI

2015/529

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 01.07.2015

Ruhsat yenileme tarihi: 29.08.2020

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ