

## SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

### 1. NAZIV LIJEKA

Lantan Viatris 500 mg tablete za žvakanje  
Lantan Viatris 750 mg tablete za žvakanje  
Lantan Viatris 1000 mg tablete za žvakanje

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta za žvakanje od 500 mg sadrži količinu lantan karbonat oktahidrata ekvivalentnu 500 mg lantana.

Jedna tableta za žvakanje od 750 mg sadrži količinu lantan karbonat oktahidrata ekvivalentnu 750 mg lantana.

Jedna tableta za žvakanje od 1000 mg sadrži količinu lantan karbonat oktahidrata ekvivalentnu 1000 mg lantana.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta za žvakanje.

#### Tablete za žvakanje od 500 mg:

bijela do bjeličasta, okrugla, plosnata tableta s ukošenim rubovima te utisnutim „M“ s jedne strane tablete i „LC“ iznad „500“ s druge strane tablete. Promjer tablete je približno 15 mm.

#### Tablete za žvakanje od 750 mg:

bijela do bjeličasta, okrugla, plosnata tableta s ukošenim rubovima te utisnutim „M“ s jedne strane tablete i „LC“ iznad „750“ s druge strane tablete. Promjer tablete je približno 17 mm.

#### Tablete za žvakanje od 1000 mg:

bijela do bjeličasta, okrugla, plosnata tableta s ukošenim rubovima te utisnutim „M“ s jedne strane i „LC“ iznad „1000“ s druge strane tablete. Promjer tablete je približno 19 mm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1 Terapijske indikacije

Lantan Viatris je indiciran za primjenu u odraslih bolesnika kao vezač fosfata, u svrhu kontrole hiperfosfatemije u odraslih bolesnika koji boluju od kroničnog zatajenja bubrega te su na hemodijalizi ili kontinuiranoj ambulatornoj peritonealnoj dijalizi (CAPD).

Lantan Viatris je također indiciran za primjenu u odraslih bolesnika s kroničnom bolesti bubrega koji nisu na dijalizi te imaju razinu fosfata u serumu  $\geq 1,78$  mmol/L, a kod kojih samo prehrana s niskom razinom fosfata nije dovoljna za kontrolu razina fosfata u serumu.

#### 4.2 Doziranje i način primjene

##### **Doziranje**

Lantan Viatris namijenjen je za peroralnu primjenu.

Tablete se moraju posve prožvakati, ne smiju se progutati cijele. Tablete se mogu zdrobiti kako bi se olakšalo žvakanje.

Na tržištu su dostupni drugi oblici za bolesnike koji imaju poteškoće sa žvakanjem tableta.

#### *Odrasli, uključujući starije osobe (> 65 godina starosti)*

Lantan Viatris se mora uzimati s jelom ili neposredno nakon jela, pri čemu je dnevna doza podijeljena po obrocima. Bolesnici se moraju pridržavati preporučene prehrane kako bi kontrolirali unos fosfata i tekućine. Lantan Viatris je dostupan u obliku tablete za žvakanje te nema potrebe za uzimanjem dodatne tekućine. Treba pratiti razinu fosfata u serumu, a dozu lantan karbonata prilagođavati svaka 2 do 3 tjedna dok se ne postigne prihvatljiva razina fosfata u serumu, a nakon toga razinu fosfata redovito pratiti.

Kontrola razine fosfata u serumu uočena je pri dozama od 750 mg dnevno. Maksimalna doza ispitana tijekom kliničkih ispitivanja na ograničenom broju bolesnika je 3750 mg. Bolesnici koji reagiraju na terapiju lantanom obično postižu prihvatljivu razinu fosfata u serumu pri dozama od 1500 – 3000 mg lantana na dan.

#### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i učinkovitost lijeka Lantan Viatris u djece i adolescenata mlađe od 18 godina nije utvrđena (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1). Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 5.1 i 5.2, ali se preporuke o doziranju ne mogu dati.

#### *Oštećenje jetrene funkcije*

Učinak oštećenja jetrene funkcije na farmakokinetiku lijeka Lantan Viatris nije ispitan. S obzirom na način djelovanja lijeka i činjenicu da se lijek ne metabolizira putem jetre, nije potrebna promjena doze u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije, ali bolesnici moraju biti pod pomnim nadzorom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

### **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Hipofosfatemija.

### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

U ispitivanjima lantan karbonata provedenim na životinjama pokazalo se da se lantan taloži u tkivima. U 105 biopsija kostiju u bolesnika koji su se liječili lantan karbonatom, neki i do 4,5 godina, tijekom vremena je opažen porast razina lantana (vidjeti dio 5.1). Prijavljeni su slučajevi taloženja lantana u sluznici gastrointestinalnog sustava, većinom nakon dugotrajne primjene. Taloženje lantana u gastroduodenalnoj sluznici endoskopski se prikazuje kao bjelkaste lezije različitih veličina i oblika. Uz to, pri taloženju lantana pronađene su razne patološke značajke u gastroduodenalnoj sluznici, kao što su kronična ili aktivna upala, atrofija žlijezda, regenerativne promjene, foveolarna hiperplazija, intestinalna metaplazija i neoplazija.

Podatci o lantan karbonatu u kliničkim ispitivanjima duljima od 2 godine su trenutno ograničeni. Međutim, liječenje ispitanika lantan karbonatom do 6 godina nije pokazalo izmjenu omjera koristi/rizika.

Prijavljeni su slučajevi gastrointestinalne opstrukcije, ileusa, subileusa i gastrointestinalne perforacije povezani s lantanom, od kojih su neki zahtijevali kirurški zahvat ili hospitalizaciju (vidjeti dio 4.8).

Potreban je oprez u svih bolesnika u kojih postoji predispozicija za gastrointestinalnu opstrukciju, ileus, subileus i perforaciju; primjerice u onih s anatomskim promjenama gastrointestinalnog sustava (npr. divertikuloza, peritonitis, gastrointestinalni kirurški zahvat u anamnezi, gastrointestinalni karcinom i gastrointestinalna ulceracija), poremećajima hipomotiliteta (npr. konstipacija, dijabetička gastropareza), te kada se primjenjuje s lijekovima za koje je poznato da pojačavaju te učinke. Bolesnici s akutnim peptičkim ulkusom, ulceroznim kolitisom, Crohnovom bolesti ili opstrukcijom crijeva nisu bili uključeni u klinička ispitivanja s lantan karbonatom.

Tijekom liječenja lantan karbonatom, liječnici i bolesnici moraju pažljivo pratiti znakove i simptome gastrointestinalnih poremećaja, osobito konstipacije i bola u abdomenu/distenzije abdomena, koji mogu ukazivati na opstrukciju crijeva, ileus ili subileus.

Liječenje lantan karbonatom treba ponovno procijeniti u bolesnika koji razviju tešku konstipaciju ili druge teške gastrointestinalne znakove i simptome.

Lantan Viatris tablete treba potpuno prožvakati, a ne progutati cijele (vidjeti dio 4.2). Prijavljene su ozbiljne gastrointestinalne komplikacije povezane s neprožvakanim ili nedovoljno prožvakanim tabletama lijeka Lantan Viatris.

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega mogu razviti hipokalcemiju. Lantan Viatris ne sadrži kalcij. Stoga, u ovih bolesnika treba u redovitim vremenskim razmacima pratiti razinu kalcija u serumu i provoditi nadoknadu.

Lantan se ne metabolizira putem jetrenih enzima, ali se najvjerojatnije izlučuje u žuč. Stanja koja dovode do značajnog smanjenja protoka žuči mogu se povezati s postupnim usporenjem eliminacije lantana, što može dovesti do povišene razine lantana u plazmi i povećanog taloženja u tkivima (vidjeti dijelove 5.2 i 5.3). S obzirom da je jetra organ putem kojeg se eliminira apsorbirani lantan preporučuje se praćenje testova jetrene funkcije.

U slučaju hipofosfatemije treba prekinuti primjenu lijeka Lantan Viatris.

Rendgenske snimke trbuha bolesnika koji uzimaju Lantan Viatris mogu izgledati radioopaktno, slično kao kod kontrastnih tvari.

#### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Lantan karbonat hidrat može povisiti želučani pH. Preporučuje se da se tvari za koje je poznato da reagiraju s antacidima ne uzimaju unutar 2 sata prije uzimanja lijeka Lantan Viatris (npr. klorokin, hidrosiklorokin i ketokonazol).

Istovremeno uzimanje citrata nije utjecalo na apsorpciju i farmakokinetiku lantana u zdravih ispitanika.

Uzimanje lantan karbonata nije utjecalo na serumske razine vitamina topljivih u masti (A, D, E i K) u kliničkim ispitivanjima.

Ispitivanja na dobrovoljcima pokazala su da istovremeno uzimanje lantan karbonata s digoksinom, varfarinom ili metoprololom nije dovelo do klinički značajnih promjena u farmakokinetičkom profilu tih lijekova.

U simuliranom želučanom soku nije došlo do formiranja netopljivih spojeva lantan karbonat hidrata s varfarinom, digoksinom, furosemidom, fenitoinom, metoprololom ili enalaprilom, što ukazuje na malu mogućnost utjecaja na apsorpciju tih lijekova.

Međutim, teoretski su moguće interakcije s lijekovima poput tetraciklina i doksiciklina. Ako bolesnik treba istovremeno uzimati ove lijekove, preporučuje se da se ne uzimaju unutar 2 sata od uzimanja lijeka Lantan Viatris.

U ispitivanju pojedinačne doze u zdravih dobrovoljaca, bioraspoloživost oralnog ciprofloksacina bila je smanjena za približno 50 % kad se uzimao istovremeno s lantan karbonatom. Preporučuje se da se oralni oblici floksacina uzimaju najmanje 2 sata prije ili 4 sata nakon primjene lijeka Lantan Viatris.

Pokazalo se da vezači fosfata (uključujući lantan karbonat) smanjuju apsorpciju levotiroksina. Stoga se nadomjesna terapija hormona štitnjače ne smije uzimati unutar 2 sata od uzimanja lijeka Lantan Viatris. Preporučuje se pažljivo praćenje razina TSH kod bolesnika koji uzimaju oba lijeka.

Lantan karbonat hidrat nije supstrat citokroma P450 i ne inhibira značajno aktivnosti glavnih humanih izoenzima citokroma P450 *in vitro* – CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9 ili CYP2C19.

## 4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

### Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni lantan karbonata u trudnica.

Jedno ispitivanje na štakorima pokazalo je reproduktivnu fetotoksičnost (odgođeno otvaranje očiju i spolno sazrijevanje) i smanjenu tjelesnu težinu mladunčadi pri primjeni velikih doza (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

Ne preporučuje se koristiti Lantan Viatris tijekom trudnoće.

### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se lantan u majčinom mlijeku ljudi. Izlučivanje lantana u mlijeko nije ispitano u životinja. Potreban je oprez prilikom donošenja odluke o nastavku/prestanku dojenja ili nastavku/prestanku liječenja lijekom Lantan Viatris, uzimajući u obzir moguće koristi dojenja za dijete i moguće koristi liječenja lijekom Lantan Viatris za dojilju.

### Plodnost

Nema podataka o plodnosti u ljudi koji uzimaju lantan karbonat. Lantan karbonat nije neželjeno utjecao na plodnost u toksikološkim ispitivanjima na štakorima.

## 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Lantan Viatris može uzrokovati omaglicu i vrtoglavicu, što pak može umanjiti sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

## 4.8 Nuspojave

Najčešće prijavljene nuspojave ovog lijeka, uz iznimku glavobolje i alergijskih reakcija na koži, su nuspojave gastrointestinalnog sustava. Mogu se umanjiti uzimanjem lijeka Lantan Viatris uz obrok i općenito se smanjuju s vremenom uz kontinuirano uzimanje (vidjeti dio 4.2).

Učestalost nuspojava označena je prema sljedećoj konvenciji:

vrlo često ( $\geq 1/10$ ),

često (od  $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ),

manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ),

rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ),

vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ),

nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

<b>Infekcije i infestacije</b>	
manje često	gastroenteritis, laringitis
<b>Poremećaji krvi i limfnog sustava</b>	
manje često	Eozinofilija
<b>Endokrini poremećaji</b>	
manje često	Hiperparatireoidizam
<b>Poremećaji metabolizma i prehrane</b>	
Često	Hipokalcemija
manje često	hiperkalcemija, hiperglikemija, hiperfosfatemija, hipofosfatemija, anoreksija, povećanje apetita
<b>Poremećaji živčanog sustava</b>	
vrlo često	Glavobolja
manje često	omaglica, promijenjen osjet okusa
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	
manje često	Vrtoglavica
<b>Poremećaji probavnog sustava</b>	
vrlo često	bol u trbuhu, proljev, mučnina, povraćanje
Često	zatvor, dispepsija, flatulencija
manje često	ileus, subileus, opstrukcija crijeva, sindrom iritabilnog

	crijeva, ezofagitis, stomatitis, tekuća stolica, probavne smetnje, poremećaji probavnog sustava (koji nisu drugačije specificirani), suhoća usta, problemi sa zubima, podrigivanje
Rijetko	perforacija crijeva
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	
manje često	alopecija, pojačano znojenje
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	
manje često	artralgija, mijalgija, osteoporoza
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	
manje često	astenija, bolovi u prsima, umor, malaksalost, periferni edem, bolovi, žeđ
<b>Pretrage</b>	
manje često	Povišena razina aluminija u krvi, povišena razina gama-glutamilttransferaze (GGT), povišene razine jetrenih transaminaza, povišena razina alkalne fosfataze, smanjenje tjelesne težine
nepoznato	prisutan ostatak lijeka <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Vidjeti upozorenje o taloženju lantana u sluznici gastrointestinalnog sustava u dijelu 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

#### *Iskustvo nakon stavljanja lijeka u promet*

U razdoblju nakon stavljanja lantan karbonata u promet prijavljeni su slučajevi alergijskih kožnih reakcija (uključujući osipe na koži, urtikariju i pruritus), koji su bili vremenski povezani s liječenjem lantan karbonatom. Alergijske kožne reakcije zabilježene su vrlo često u kliničkim ispitivanjima u grupi ispitanika koja je uzimala lantan karbonatom i u grupi ispitanika koja je uzimala placebo/aktivni komparator.

Iako je prijavljeno određen broj dodatnih izoliranih reakcija, nijedna od njih ne smatra se neočekivanom za tu populaciju bolesnika.

Uočene su prolazne promjene u QT intervalu, ali one nisu bile povezane s povećanjem srčanih poremećaja.

#### Pedijatrijska populacija

Učestalost, vrsta i težina nuspojava kod djece nisu u potpunosti utvrđene. Točnije, nije sigurna veza s nakupljanjem u kostima i rizikom od zastoja u rastu kod liječenja djece.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: **navedenog u Dodatku V.**

## **4.9 Predoziranje**

Nije zabilježen nijedan slučaj predoziranja. Najveća dnevna doza lantana primjenjena u zdravih dobrovoljaca tijekom ispitivanja faze I bila je 4718 mg, primijenjivana 3 dana. Zabilježene nuspojave bile su blage do umjerene, uključujući mučninu i glavobolju.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: Ostali lijekovi. Lijekovi za liječenje hiperkalemije i hiperfosfatemije. ATK oznaka: V03A E03.

Lantan Viatrix sadrži lantan karbonat hidrat. Djelotvornost lantan karbonat hidrata kao vezača fosfata temelji se na velikom afinitetu lantanovih iona, koji se otpuštaju iz karbonatne soli u kiselom okolišu želuca, za fosfatima unesenima kroz hranu. Stvara se netopljivi lantan fosfat koji smanjuje apsorpciju fosfata u gastrointestinalnom sustavu.

U sklopu dva ispitivanja faze II i dva ispitivanja faze III ispitano je ukupno 1130 bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega, na hemodijalizi ili kontinuiranoj ambulatornoj peritonealnoj dijalizi (CAPD). Tri su ispitivanja bila kontrolirana placebom (1 ispitivanje uključivalo je primjenu fiksne doze, a ostala 2 ispitivanja uključivala su titraciju doze), a jedno je ispitivanje uključivalo primjenu kalcij karbonata kao aktivnog komparatora. Tijekom tih ispitivanja 1016 bolesnika uzimalo je lantan karbonat, 267 uzimali je kalcij karbonat, a 176 uzimalo je placebo.

Dva randomizirana ispitivanja, kontrolirana placebom, uključivala su bolesnike na dijalizi nakon potpune eliminacije prethodno primijenjenih vezača fosfata. Nakon titriranja doze lantan karbonata kako bi se postigla razine fosfata u serumu između 1,3 i 1,8 mmol/L u jednom ispitivanju (doze do 2250 mg/dan) ili  $\leq$  1,8 mmol/L u drugom ispitivanju (doze do 3000 mg dnevno) bolesnici su randomizirani na lantan karbonat ili placebo, kao terapiju održavanja.

Nakon randomizirane, placebom kontrolirane faze u trajanju od 4 tjedna, koncentracija fosfata u serumu povećala se između 0,5 i 0,6 mmol/L u grupi koja je uzimala placebo, u odnosu na bolesnike koji su nastavili uzimati lantan karbonat. Udio od 61 % bolesnika koji su uzimali lantan karbonat zadržao je odgovor na liječenje, u usporedbi s 23 % bolesnika u skupini koja je uzimala placebo.

Ispitivanje s aktivnim komparatorom pokazalo je da su se na kraju razdoblja titracije u trajanju od 5 tjedana razine fosfata smanjile na ciljane vrijednosti od 1,8 mmol/l, u 51% ispitanika u grupi koja je uzimala lantan, u usporedbi s 57% ispitanika u grupi koja je uzimala kalcij karbonat. U 25. tjednu postotak randomiziranih bolesnika s kontroliranim razinama fosfata u serumu bio je sličan u obje skupine ispitanika: 29% ispitanika u skupini koja je uzimala lantan i 30% ispitanika u skupini koja je uzimala kalcij karbonat (uz primjenu „missing = failure“ pristupa). Srednje razine fosfata u serumu slično su se smanjile u obje skupine ispitanika.

Daljnji dugoročni nastavci ispitivanja pokazali su održavanje smanjenja razina fosfata u nekih bolesnika, nakon kontinuirane primjene lantan karbonata u trajanju od barem 2 godine.

Hiperkalcemija je uočena kodu 0,4 % ispitanika liječenih lantan karbonatom, u usporedbi s 20,2 % ispitanika liječenih vezačima na bazi kalcija u usporednim ispitivanjima. Koncentracija PTH u serumu može fluktuirati ovisno o razini kalcija, fosfata i vitamina D u ispitanikovom serumu. Nije dokazano da lantan karbonat izravno utječe na koncentraciju PTH u serumu.

U sklopu dugoročnih ispitivanja kostiju zabilježen je trend povećanja koncentracije lantana u kostima u kontrolnoj populaciji na temelju prosjeka podataka, pri čemu se medijan povećao 3 puta od početne vrijednosti od 53  $\mu\text{g/kg}$  u 24 mjeseca. U bolesnika liječenih lantan karbonatom se koncentracija lantana u kostima povećala do medijana od 1328  $\mu\text{g/kg}$  (raspon od 122 do 5513  $\mu\text{g/kg}$ ) tijekom prvih 12 mjeseci liječenja lantan karbonatom. Medijan i raspon koncentracija u 18. i 24. mjesecu bili su slični onima u 12. mjesecu. Medijan u 54. mjesecu iznosio je 4246  $\mu\text{g/kg}$  (raspon od 1673 do 9792  $\mu\text{g/kg}$ ).

Uparene biopsije kosti (na početku te nakon jedne ili dvije godine) u bolesnika randomiziranih na lantan karbonat ili kalcijev karbonat u jednom ispitivanju, te bolesnika randomiziranih na lantan karbonat ili zamjenski lijek u drugom ispitivanju, pokazale su da među skupinama nije bilo razlika u razvoju mineralizacijskih anomalija.

#### *Pedijatrijska populacija*

Provedeno je otvoreno ispitivanje kako bi se ispitala učinkovitost i sigurnost lantan karbonata u hiperfosfatemičnih pedijatrijskih bolesnika s kroničnom bubrežnom bolesti na dijalizi. S obzirom da ovo ispitivanje nije doseglo izvorno planiranu veličinu uzorka potrebnu za statističku usporedbu neinferiornosti u usporedbi s kalcijevim karbonatom, na konačnim je podacima provedena samo deskriptivna analiza. Među 52 bolesnika u FAS populaciji, koji su bili izloženi lantan karbonatu u dijelovima 2b i 3

zajedno, 51 je uključen, a sudjelovanje je obustavljeno za 10 bolesnika u dijelu 2b; 42 bolesnika uključena su, a sudjelovanje je obustavljeno za 7 bolesnika u 3. dijelu; ukupna izloženost iznosila je 26,4 pacijent-godina; vrijeme promatranja bilo je 36,8 pacijent-godina.

Nakon 8 tjedana liječenja lantan karbonatom, 35% ispitanika uključenih u primarnu analizu postiglo je ciljne razine fosfora u serumu u skladu s dijagnostičkim kriterijima smjernice Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) (tj.  $< 1,94$  mmol/L za dob  $< 12$  godina;  $< 1,78$  mmol/L za dob između 12 i 18 godina).

U ovom ispitivanju na pedijatrijskim bolesnicima s kroničnom bubrežnom bolesti na dijalizi nisu identificirani novi značajni sigurnosni problemi s lantan karbonatom pri primjeni srednje dnevne doze od 1705 mg (medijan 1500 mg).

## 5.2 Farmakokinetička svojstva

Vežanje lantana i fosfora iz hrane odvija se u lumenu želuca i gornjem dijelu tankog crijeva te terapijska učinkovitost lantan karbonata ne ovisi o razinama lantana u plazmi.

Lantan je prisutan u okolišu. Pozadinskim mjerenjem razina lantana u bolesnika s kroničnim zatajenjem bubrega koji nisu liječeni lantan karbonat hidratom tijekom kliničkih ispitivanja faze III, zabilježene su koncentracije od  $< 0,05$  do  $0,90$  ng/mL u plazmi i od  $< 0,006$  do  $1,0$  µg/g u uzorcima biopsiranih kosti.

### Apsorpcija

Lantan karbonat hidrat je slabo topljiv u vodi ( $< 0,01$  mg/mL pri pH 7,5) te se minimalno apsorbira nakon peroralne primjene. Apsolutna oralna bioraspodivnost u ljudi procjenjuje se na  $< 0,002$  %.

Nakon peroralne primjene pojedinačnih doza od 250 do 1000 mg lantana, AUC i  $C_{max}$  u plazmi povećavali su se ovisno o doziranju u zdravih ispitanika, ali je povećanje bilo blaže od proporcionalnog, što je u skladu s ograničenom apsorpcijom uslijed slabe topljivosti. Vrijeme polueliminacije iz plazme u zdravih ispitanika iznosilo je 36 sati.

U bolesnika na dijalizi koji su primali 1000 mg lantana 3 puta dnevno kroz 10 dana, prosjek ( $\pm$  sd) vršne koncentracije u plazmi bio je  $1,06$  ( $\pm 1,04$ ) ng/mL, a srednja vrijednost  $AUC_{last}$  iznosila je  $31,1$  ( $\pm 40,5$ ) ng·h/mL. Pri redovitom praćenju razina u krvi u 1707 bolesnika na dijalizi koji su do 2 godine uzimali lantan karbonat hidrat nisu primijećena povećanja koncentracija lantana u plazmi tijekom tog vremenskog razdoblja.

### Distribucija

Lantan se nije akumulirao u plazmi bolesnika ni životinja nakon peroralne primjene ponovljenih doza lantan karbonat hidrata. Mali dio peroralno primijenjenog apsorbiranog lantana veže se za proteine plazme ( $> 99,7$  %), a u ispitivanjima na životinjama se velikim dijelom distribuirao u sustavna tkiva, prvenstveno kost, jetra i gastrointestinalni sustav, uključujući limfne čvorove mezenterija. U dugoročnim ispitivanjima na životinjama koncentracija lantana u različitim tkivima, uključujući gastrointestinalni sustav, kosti i jetru, se s vremenom povećala do nekoliko puta većih razina u odnosu na razine lantana plazmi. U nekim su tkivima, primjerice jetra, zabilježene stabilne razine lantana, dok su se razine u gastrointestinalnom sustavu povećavale s trajanjem liječenja. Promjene u razinama lantana u tkivima nakon prestanka primjene razlikovale su se među tkivima. Relativno visok udio lantana zadržao se u tkivima više od 6 mjeseci nakon prestanka primjene (medijan udjela zadržanih u kostima:  $\leq 100$  % (štakor) i  $\leq 87$  % (pas); te u jetri:  $\leq 6$  % (štakor) i  $\leq 82$  % (pas). Nikakve nuspojave nisu povezane s taloženjem lantana u tkivima u dugoročnim ispitivanjima koja su uključivala peroralnu primjenu velikih doza lantan karbonata u životinja (vidjeti dio 5.3) (Vidjeti dio 5.1 za informacije vezane uz promjene koncentracija lantana u biopsijama kosti bolesnika na dijalizi, nakon liječenja lantanom u trajanju od 1 godine, u usporedbi vezačima fosfata na bazi kalcija).

Srednji  $C_{max}$  i  $AUC_{last}$  lantana u djece ( $< 12$  godina) koja su primala jednu dozu od 500 mg lantan karbonata, predstavljali su približno jednu trećinu vrijednosti u adolescenata ( $\geq 12$  godina) koji su primali 1000 mg lantan karbonata (srednji  $C_{max}$   $0,214$  ng/mL u odnosu na  $0,646$  ng/mL, a srednji  $AUC_{last}$   $2,57$  ng·h/mL u odnosu na  $8,31$  ng·h/mL).

### Metabolizam

Lantan se ne metabolizira.

Nisu provedena ispitivanja na bolesnicima s kroničnim zatajenjem bubrega i oštećenom funkcijom jetre. Nije bilo dokaza o povećanoj izloženosti plazme lantanu ili pogoršanju jetrene funkcije nakon liječenja lantan karbonatom u trajanju do 2 godine u bolesnika koji su bolovali od poremećaja funkcije jetre prilikom uključivanja u fazu III kliničkih ispitivanja.

#### Eliminacija

Lantan se u zdravih ispitanika izlučuje uglavnom putem stolice, pri čemu se samo oko 0,00031% peroralne doze izlučuje putem urina (bubrežni klirens približno 1 mL/min, što predstavlja < 2% ukupnog klirensa plazme).

Lantan se izlučuje uglavnom putem stolice (74% primijenjene doze), putem žuči i izravnim prijenosom kroz stijenku crvijeve nakon intravenske primjene lantana u životinja. Izlučivanje putem bubrega bilo je sporedni put izlučivanja.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne upućuju na posebne opasnosti za ljude, na temelju uobičajenih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza ili genotoksičnosti.

Lantan karbonat hidrat smanjivao je kiselost želuca u štakora u ispitivanjima sigurnosne farmakologije.

U štakora koji su primali velike doze lantan karbonat hidrata od 6. dana gestacije do 20. dana nakon okota nije bilo učinaka za majku, ali je u mladunčadi zabilježena smanjena tjelesna težina i kašnjenje u razvoju određenih stadija razvojnog ciklusa (otvaranje očiju i vagine). U kunića koji su dobivali velike doze lantan karbonat hidrata tijekom gestacije zabilježena je toksičnost za majku, uključujući smanjen unos hrane i dobivanje na težini, povišena incidencija gubitka ploda prije i nakon njegove implantacije u stijenku maternice te smanjena tjelesna težina mladunčadi.

Lantan karbonat hidrat nije bio kancerogen u miševa i štakora. U skupini miševa koja je dobivala velike doze lantana (1500 mg/kg/dan) zabilježena je povećana incidencija adenoma žlijezdanih stanica sluznice želuca. Smatra se da je stvaranje novotvorovina u miševa povezano s pogoršanjem patoloških spontanijih promjena u želucu te da je od malog kliničkog značaja.

Ispitivanja na životinjama pokazala su da se lantan taloži u tkivima, prvenstveno u gastrointestinalnom traktu, limfnim čvorovima mezenterija, jetri i kostima (vidjeti dio 5.2). No, ispitivanja tijekom životnog vijeka zdravih životinja ne ukazuju na opasnost primjene lantan karbonata kod ljudi. Nisu provedena zasebna ispitivanja imunotoksičnosti.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

hipromeloza  
mikrokristalična celuloza i guar guma  
mikrokristalična celuloza  
hidroksipropilceluloza  
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni  
acesulfam kalij [E950]  
magnezijev stearat

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Nije primjenljivo.

### **6.3 Rok valjanosti**

2 godine



#### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi. Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

#### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Bočica od polietilena visoke gustoće (HDPE) s neprozirnim propilenskim navojnim čepom, aluminijskom indukcijски zavarenom pokrovnom folijom i upijajućom vatom.

Svako pakiranje Lantan Viatris 500 mg tableta za žvakanje sastoji se od 1 bočice s 45 tableta ili od 2 bočice, svaka s 45 tableta (90 tableta).

Svako pakiranje Lantan Viatris 750 i 1000 mg tableta za žvakanje sastoji se od 1 bočice s 15 tableta ili 6 bočica, svaka s 15 tableta (90 tableta).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

#### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

### **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Viatris Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irska

### **8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Lantan Viatris 500 mg tablete za žvakanje: HR-H-708522317  
Lantan Viatris 750 mg tablete za žvakanje: HR-H-796159421  
Lantan Viatris 1000 mg tablete za žvakanje: HR-H-928920938

### **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 18.01.2021.  
Datum posljednje obnove odobrenja: /

### **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

20.02.2024.