МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению лекарственного препарата

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 000080-210616
СОГЛАСОВАНО

ФОСРЕНОЛ (FOSRENOL)

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП-000080

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Фосренол

ГРУППИРОВОЧНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: лантана карбонат

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки жевательные

СОСТАВ НА 1 ТАБЛЕТКУ:

Действующие вещество:

Таблетки 500 мг: Лантана (III) карбоната гидрат 954,0 мг, в пересчете на лантан 500,0 мг.

Таблетки 750 мг: Лантана (III) карбоната гидрат 1431,0 мг, в пересчете на лантан 750,0 мг.

Таблетки 1000 мг: Лантана (III) карбоната гидрат 1908,0 мг, в пересчете на лантан 1000,0 мг.

Вспомогательные вещества:

Таблетки 500 мг: декстраты (гидратированные) 1066,4 мг, кремния диоксид коллоидный 42,4 мг, магния стеарат 21,2 мг.

Таблетки 750 мг: декстраты (гидратированные) 1599,6 мг, кремния диоксид коллоидный 63,6 мг, магния стеарат 31,8 мг.

Таблетки 1000 мг: декстраты (гидратированные) 2132,8 мг, кремния диоксид коллоидный 84,8 мг, магния стеарат 42,4 мг.

ОПИСАНИЕ

Таблетки 500 мг: круглые плоские таблетки белого или почти белого цвета, со скошенными краями и гравировкой «S405» над «500».

Таблетки 750 мг: круглые плоские таблетки белого или почти белого цвета, со скошенными краями и гравировкой «S405» над «750».

Таблетки 1000 мг: круглые плоские таблетки белого или почти белого цвета, со скошенными краями и гравировкой «S405» над «1000».

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: гиперфосфатемии средство лечения

Код АТХ: V03AE03

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика.

Фосренол содержит лантана карбонат. Активность лантана карбоната как вещества, связывающего фосфат, определяется высоким сродством ионов лантана, которые высвобождаются из связи с карбонат-анионом в кислой среде желудка, к фосфатам пищи. Образуется нерастворимый лантана фосфат, что уменьшает всасывание фосфата из желудочно-кишечного тракта.

Фармакокинетика

Поскольку связывание лантана с пищевым фосфатом происходит в просвете желудка и верхних отделов тонкой кишки, то терапевтический эффект препарата Фосренол не зависит от концентрации лантана в плазме крови.

Лантан присутствует в окружающей среде. В III фазе клинических исследований фоновая концентрация вещества у пациентов с хронической почечной недостаточностью, не получавших лантана карбоната, колебалась от <0,05 до 0,90 нг/мл в плазме крови и от <0,006 до 1,0 мкг/кг в биопсийных образцах костей.

Всасывание

Лантана карбонат слабо растворим в воде (<0,01 мг/мл при pH 7,5) и в минимальной степени всасывается после перорального приема. Абсолютная биодоступность у человека после перорального приема оценивается в <0,002%.

После перорального приема здоровыми добровольцами площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) и максимальная концентрация (C_{max}) лантана в плазме крови увеличиваются медленнее, чем в прямой зависимости от дозы в диапазоне 250-1000 мг лантана, что соответствует всасыванию, ограниченному растворимостью. Период полувыведения у здоровых добровольцев равен 36 часам.

У пациентов, находившихся на гемодиализе и получавших 1000 мг лантана 3 раза в день в течение 10 дней, средняя концентрация вещества в плазме крови составляла 1,06 (± 1,04) нг/мл, а средняя $AUC_{0\text{-посл}}$ – 31,1 (± 40,5) нг х час/мл. Регулярный контроль концентрации лантана в крови 1707 пациентов, находящихся на гемодиализе и получавших лантана карбонат сроком до 2 лет, не выявил повышения концентрации вещества в плазме крови за этот период.

Распределение

При многократном пероральном приеме лантана карбоната лантан не накапливается в плазме крови человека и животных. Небольшая доля лантана, которая всасывается после перорального приема, почти полностью (>99,7%) связывается с белками плазмы крови. В исследованиях на животных после всасывания лантан широко распределялся по тканям организма, в основном в кости, печень, желудочно-кишечный тракт и брыжеечные лимфоузлы. В долгосрочных исследованиях на животных обнаружено, что концентрация лантана в некоторых тканях, включая желудочно-кишечный тракт, кости и печень, со временем повышалась до значения, на несколько порядков превышающего концентрацию вещества в плазме крови. В некоторых тканях, например, в клетках печени, постепенно достигалась равновесная концентрация лантана, а в желудочно-кишечном тракте концентрация вещества увеличивалась в течение всего срока применения препарата. После отмены препарата концентрация лантана в разных тканях изменялась по-разному, причем относительно высокая доля накопленного лантана в тканях сохранялась более 6 месяцев после отмены (медиана доли оставшегося лантана в костях: ≤100% (крысы), ≤87% (собаки); в печени: ≤6% (крысы), ≤82 % (собаки)). В долгосрочных исследованиях на животных накопление лантана в тканях при пероральном приеме высоких доз карбоната лантана не сопровождалось какими-либо неблагоприятными эффектами.

Метаболизм

Лантан не метаболизируется.

Клинических исследований применения препарата у пациентов с почечной недостаточностью в сочетании с нарушением функций печени не проводилось. У пациентов, имевших сопутствующие заболевания печени в момент включения в исследования в рамках III фазы клинических исследований, не было признаков повышения концентрации лантана в плазме крови или усиления нарушения функций печени при применении препарата Фосренол сроком до 2 лет.

Выведение

У здоровых добровольцев лантан выводится в основном с калом, и только примерно 0,000031% перорально принятой дозы выводятся с мочой (почечный клиренс примерно 1 мл/мин, что соответствует <2% общего клиренса из плазмы крови).

После внутривенного введения животным лантан выводился в основном с калом (74% дозы) – как с желчью, так и путем прямого проникновения через стенку кишечника. Выведение через почки было незначительным.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Фосренол применяется как вещество, связывающее фосфат, для контроля гиперфосфатемии у пациентов с хронической почечной недостаточностью, получающих гемодиализ или постоянный амбулаторный перитонеальный диализ (ПАПД).

Фосренол также показан взрослым пациентам с хроническими заболеваниями почек, не находящимся на гемодиализе, с концентрацией фосфатов в плазме ≥1,78 ммоль/л, для которых низкофосфатная диета недостаточна для контроля концентрации фосфатов в плазме.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- гиперчувствительность к лантана карбонату или к любому вспомогательному компоненту препарата;
- гипофосфатемия;
- детский возраст до 18 лет.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

- состояния, связанные с выраженным нарушением оттока желчи;
- язва желудка в стадии обострения, язвенный колит, болезнь Крона, кишечная непроходимость.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Беременность

Данных о применении препарата Фосренол у беременных женщин недостаточно.

В одном исследовании на крысах обнаружена токсичность для плода (задержка открытия глаз и полового созревания) и снижение массы тела потомства при высоких дозах препарата. Возможный риск для человека неизвестен. Фосренол не рекомендуется применять во время беременности.

Грудное вскармливание

Неизвестно, выводится ли лантан с грудным молоком. В исследованиях на животных выведение лантана с грудным молоком не изучалось. Врач должен принять решение о продолжении грудного вскармливания или продолжении лечения препаратом, исходя из соотношения риск/польза для матери и ребенка.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Для приема внутрь. Таблетки следует разжевывать, не проглатывать целиком.

Опыт применения препарата длительностью более 2 лет ограничен. Следует тщательно оценить соотношение риск-польза при длительности применения препарата более 2 лет.

Взрослые, включая пожилых (> 65 лет)

Фосренол следует принимать во время еды или сразу после нее, и суточную дозу следует делить между приемами пищи. Пациенты должны соблюдать рекомендованную диету для контроля концентрации фосфатов и водного баланса. Фосренол выпускается в виде жевательных таблеток, что позволяет избежать дополнительного приема жидкости. Следует контролировать концентрацию фосфатов в сыворотке крови, и дозу препарата Фосренол следует повышать каждые 2-3 недели до достижения приемлемой концентрации фосфатов, после чего следует продолжать регулярно контролировать концентрацию фосфатов.

Имеются данные о том, что контроль концентрации фосфатов в крови достигается при начальной дозе 750 мг/сут. В клинических исследованиях максимальная доза препарата (у ограниченного числа пациентов) составляла 3750 мг. У пациентов, чувствительных к применению лантана, приемлемая концентрация фосфатов в сыворотке крови обычно достигается при дозе лантана 1500-3000 мг/сут.

Дети и подростки

Безопасность и эффективность применения препарата Фосренол у пациентов моложе 18 лет не изучалась.

Нарушение функций печени

Влияние нарушения функций печени на фармакокинетику препарата Фосренол не изучалось. Благодаря особенностям механизма действия и отсутствию печеночного метаболизма, при нарушении функций печени дозу препарата не требуется корректировать, но за пациентами следует тщательно наблюдать.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Неблагоприятные реакции, связанные с применением препарата (по оценке исследователем), были зарегистрированы примерно у 24% участников исследований с терминальной стадией хронической почечной недостаточности. Ни для одной неблагоприятной реакции частота не превышала 10%. Самыми частыми неблагоприятными лекарственными реакциями (кроме гипокальцемии) были желудочно-кишечные явления; они сводились к минимуму при приеме препарата Фосренол во время еды, и уменьшались при продолжении лечения.

Орган/система	Частые реакции (1-10%)	Нечастые реакции (0,1-1%)
Инфекционные и паразитарные заболевания		гастроэнтерит, ларингит
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		эозинофилия
Нарушения со стороны эндокринной системы		гиперпаратиреоз
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	гипокальцемия	гиперкальцемия, гипергликемия, гиперфосфатемия, гипофосфатемия, анорексия, повышение аппетита
Нарушения со стороны нервной системы		головокружение, головная боль, нарушение вкуса
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения		вертиго
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	боль в животе, запор, диарея, диспепсия, метеоризм, тошнота, рвота	отрыжка, нарушение переваривания пищи, синдром раздраженного кишечника, сухость во рту, эзофагит, стоматит, жидкий стул, поражение зубов, поражение желудочно-кишечного тракта неуточненное
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		алопеция, зуд, эритематозная сыпь, гипергидроз
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани		артралгия, миалгия, остеопороз
Общие расстройства и нарушения в месте введения		астения, боль в груди, слабость, общее плохое самочувствие, периферические отеки, боль, жажда
Лабораторные и инструментальные данные		повышение концентрации алюминия в крови, повышение активности гаммаглутамилтранспептидазы, печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы, уменьшение массы тела

Наблюдалось преходящее изменение интервала QT, но оно не сопровождалось повышением частоты кардиологических неблагоприятных явлений.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Случаев передозировки не описано. Наибольшая суточная доза лантана для здоровых добровольцев составляла 4718 мг в течение 3 дней. Неблагоприятные явления при этом были легкой или средней тяжести и включали тошноту и головную боль.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ

Лантана карбонат может повышать pH желудочного сока. Не рекомендуется принимать препараты, взаимодействующие с антацидами (например, хлорохин, гидроксихлорохин, кетоконазол), в течение 2 часов до и после приема препарата Фосренол.

У здоровых добровольцев одновременный прием цитрата не влияет на всасывание и фармакокинетику лантана.

В клинических исследованиях применение препарата Фосренол не влияло на содержание жирорастворимых витаминов A, D, E и K в сыворотке крови.

В исследованиях с участием здоровых добровольцев прием препарата Фосренол совместно с дигоксином, варфарином или метопрололом не приводил к клинически значимому изменению фармакокинетики этих препаратов.

В растворе, моделирующем желудочный сок, лантана карбонат не формировал нерастворимых комплексов с варфарином, дигоксином, фуросемидом, фенитоином, метопрололом или эналаприлом, что позволило предположить слабую способность влиять на всасывание этих веществ.

Однако теоретически возможно взаимодействие с тетрациклином, доксициклином и производными флоксацина, и, если эти препараты нужно применять одновременно, то рекомендуется принимать их за 2 часа до или через 2 часа после приема препарата Фосренол.

Лантана карбонат гидрат не является субстратом цитохрома P450 и существенно не угнетает *in vitro* активность основных изоферментов системы цитохрома P450 человека, в том числе CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9 и CYP2C19.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

При применении препарата Фосренол у животных показано накопление лантана в тканях. При анализе 105 биопсийных образцов костей пациентов, получавших Фосренол (некоторые – до 4,5 лет), со временем наблюдалось повышение концентрации лантана. Клинических данных о накоплении лантана в других тканях человека нет. В настоящее время данные о безопасности применения препарата сроком более 24 месяцев ограничены. Следует тщательно оценить соотношение риск-польза при длительном применении препарата.

Клинические исследования препарата Фосренол не включали пациентов с острой язвой желудка, язвенным колитом, болезнью Крона или кишечной непроходимостью.У таких

пациентов Фосренол следует применять только после тщательной оценки соотношения риск - польза.

У пациентов с почечной недостаточностью может развиться гипокальцемия. Фосренол не содержит кальция. Поэтому у этой категории пациентов следует регулярно контролировать концентрацию кальция в сыворотке крови, и при необходимости следует назначать препараты кальция.

Лантан не метаболизируется ферментами печени, но, вероятнее всего, выводится с желчью. Состояния, связанные с выраженным нарушением оттока желчи, могут сопровождаться замедлением выведения лантана, что может приводить к повышению его концентрации в плазме крови и к усилению отложения лантана в тканях. Поскольку печень является основным органом выведения абсорбированного лантана, рекомендуется проведение контроля функций печени.

При развитии гипофосфатемии Фосренол следует отменить.

У пациентов, принимающих карбонат лантана, при рентгенографии органов брюшной полости может наблюдаться поглощение излучения, типичное для контрастных средств.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЕНИЯ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И ДРУГИМИ МЕХАНИЗМАМИ

Фосренол может вызывать головокружение и вертиго, которые могут нарушать способность управлять транспортными средствами и другими механизмами. При возникновении симптомов пациентам рекомендуется воздержаться от управления транспортными средствами и другими механизмами.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки жевательные 500 мг, 750 мг, 1000 мг

Дозировка 500 мг: по 45 таблеток во флакон из полиэтилена высокой плотности с полипропиленовой завинчивающейся крышкой с контролем первого вскрытия, защищенной от случайного открывания детьми. 2 флакона вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку.

Дозировка 750 мг и 1000 мг: по 15 таблеток во флакон из полиэтилена высокой плотности с полипропиленовой завинчивающейся крышкой с контролем первого вскрытия, защищенной от случайного открывания детьми. 6 флаконов вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную пачку.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре не выше 25°С. Хранить флакон в собственной картонной упаковке. Хранить в недоступном для детей месте.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту.

ВЛАДЕЛЕЦ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Шайер Фармасьютикалс Айерленд Лимитед / Shire Pharmaceuticals Ireland Limited,
5 Ривервок, Ситивест Бизнес Кампус, Дублин 24, Ирландия / 5 Riverwalk Citywest Business, Campus, Dublin 24, Ireland

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Хэмол Лимитед / Hamol Limited
Тейн Роуд Ноттингем, Ноттингемшир, NG90 2DB, Великобритания / Thane Road, Nottingham, Nottinghamshire, NG90 2DB, United Kingdom

ПОЛУЧИТЬ ДОПОЛНИТЕЛЬНУЮ ИНФОРМАЦИЮ О ПРЕПАРАТЕ, А ТАКЖЕ НАПРАВИТЬ ПРЕТЕНЗИИ И ИНФОРМАЦИЮ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЯХ МОЖНО ПО СЛЕДУЮЩЕМУ АДРЕСУ:

Шайер Фармасьютикал Контрактс Лимитед, Великобритания
121099, Москва, Смоленская пл., д. 3, Смоленский Пассаж, Регус
Тел.: +7 495 981 34 91, факс: +7 495 937 82 00

Представитель компании  Д.В. Дмитриев