

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Foznol 250 mg compresse masticabili.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa masticabile contiene carbonato idrato di lantanio equivalente a 250 mg di lantanio.

Eccipiente(i) con effetti noti

Le compresse masticabili contengono anche mediamente 533 mg di destrati contenenti glucosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa masticabile.

Compresse rotonde, 13mm, bianche, piatte, a bordi smussati, con 'S405/250' inciso su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

1.1 Indicazioni terapeutiche

Foznol è indicato in pazienti adulti come agente legante del fosfato da impiegarsi nel controllo dell'iperfosfatemia in pazienti affetti da insufficienza renale cronica emodializzati o in dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD). Foznol è inoltre indicato in pazienti adulti con insufficienza renale cronica non in dialisi che presentano livelli di fosfatemia $\geq 1,78$ mmol/L per i quali la sola dieta a basso contenuto di fosfato è di per sé insufficiente a controllare i livelli dei fosfati sierici.

1.2 Posologia e modo di somministrazione

Foznol deve essere somministrato per via orale.

Le compresse devono essere completamente masticate e non ingerite intere. Per facilitare la masticazione le compresse si possono frantumare. Laddove è disponibile la polvere orale di Foznol, questa può sostituire le compresse masticabili nei pazienti che hanno difficoltà a masticare le compresse (vedere paragrafo 4.4).

Adulti, inclusi gli anziani (> 65 anni)

Foznol deve essere assunto durante i pasti o immediatamente dopo, con la dose giornaliera suddivisa tra i pasti. I pazienti devono attenersi ai regimi alimentari raccomandati per controllare l'assunzione di fosfato e liquidi. Foznol si presenta sotto forma di compresse masticabili e pertanto non richiede l'assunzione di liquidi addizionali. È necessario monitorare i livelli sierici di fosfato e titolare la dose di Foznol ogni 2-3 settimane fino ad ottenere livelli sierici di fosfato accettabili, effettuando successivamente un monitoraggio regolare.

È stato dimostrato che dosi a partire da 750 mg/die permettono di controllare i livelli sierici di fosfato. La dose massima studiata nell'ambito di studi clinici, in un numero limitato di pazienti, è di 3.750 mg. I pazienti che rispondono alla terapia con lantanio raggiungono normalmente livelli sierici di fosfato accettabili a dosi di 1.500 – 3.000 mg di lantanio al giorno.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Foznol nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Alterazione della funzionalità epatica

Gli effetti dell'alterazione della funzionalità epatica sulla farmacocinetica di Foznol non sono stati valutati. Dato il suo meccanismo d'azione e l'assenza di metabolismo epatico, le dosi nei pazienti con alterazione della funzionalità epatica non devono essere modificate ma i pazienti devono essere monitorati attentamente (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

1.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipofosfatemia.

1.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Studi sugli animali con Foznol hanno evidenziato la deposizione di lantanio nei tessuti. In 105 biopsie ossee di pazienti trattati con Foznol, alcuni dei quali fino a 4,5 anni, sono stati notati incrementi nei livelli di lantanio nel tempo (vedere paragrafo 5.1). Sono stati segnalati casi di deposizione di lantanio nella mucosa gastrointestinale, soprattutto dopo l'uso prolungato. Non è ancora nota la rilevanza clinica di questo dato.

L'uso di Foznol in studi clinici di durata superiore a 2 anni è attualmente limitato. Tuttavia, in soggetti trattati con Foznol fino a 6 anni non è stata osservata un'alterazione del profilo rischio/beneficio.

Sono stati riferiti casi di occlusione gastrointestinale, ileo, subileo e perforazione gastrointestinale in associazione a lantanio, alcuni dei quali hanno richiesto intervento chirurgico o ricovero ospedaliero (vedere paragrafo 4.8).

Usare cautela in tutti i pazienti predisposti a occlusione gastrointestinale, ileo, subileo e perforazione; ad esempio quelli con alterata anatomia gastrointestinale (ad es. malattia diverticolare, peritonite, anamnesi positiva per intervento chirurgico gastrointestinale, tumore maligno del tratto gastrointestinale e ulcerazione gastrointestinale), disturbi da ipomotilità (ad es. costipazione, gastroparesi diabetica) e in caso di utilizzo con medicinali noti per potenziare questi effetti.

Durante il trattamento con carbonato di lantanio, medici e pazienti devono prestare attenzione ai segni e sintomi di patologie gastrointestinali, in particolare costipazione e dolore/distensione addominale, che possono indicare occlusione intestinale, ileo o subileo.

Il trattamento con carbonato di lantanio deve essere rivalutato nei pazienti che sviluppano costipazione severa o altri segni e sintomi gastrointestinali severi.

Negli studi clinici su Foznol non sono stati inclusi pazienti affetti da ulcera peptica acuta, colite ulcerosa, morbo di Crohn od occlusione intestinale.

Le compresse di Foznol devono essere masticate completamente e non ingerite intere (vedere paragrafo 4.2). Sono state segnalate complicanze gastrointestinali gravi associate a compresse di Foznol non masticate o non masticate completamente.

I pazienti con insufficienza renale possono sviluppare ipocalcemia. Foznol non contiene calcio. In questa popolazione di pazienti occorre pertanto monitorare a intervalli regolari la calcemia e somministrare un'eventuale supplementazione.

Il lantanio non è metabolizzato dagli enzimi epatici, ma viene con ogni probabilità escreto nella bile. I disturbi che possono risultare in una marcata riduzione del flusso biliare possono essere associati a un progressivo rallentamento dell'eliminazione del lantanio, con un conseguente aumento dei livelli plasmatici e una maggiore deposizione di lantanio nei tessuti (vedere paragrafi 5.2 e 5.3). Poiché il fegato è il principale organo di eliminazione del lantanio assorbito, si raccomanda il monitoraggio della funzionalità epatica mediante appositi test.

In caso di ipofosfatemia il trattamento con Foznol deve essere interrotto.

Le radiografie addominali dei pazienti che assumono carbonato di lantanio possono avere un aspetto radiopaco tipico di un mezzo di contrasto.

I pazienti affetti da rari problemi di malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

1.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il carbonato idrato di lantanio può aumentare il pH gastrico. Si raccomanda di non assumere preparati che presentano interazioni note con antiacidi (per es. clorochina, idrossiclorochina e chetoconazolo) nelle 2 ore precedenti o successive alla somministrazione di Foznol.

In soggetti sani la co-somministrazione di citrato non ha influito sull'assorbimento e sulla farmacocinetica del lantanio.

In studi clinici la somministrazione di Foznol non ha alterato i livelli sierici delle vitamine liposolubili A, D, E e K.

Studi su volontari hanno dimostrato che la co-somministrazione di Foznol con digossina, warfarin o metoprololo non determina nell'uomo modificazioni clinicamente rilevanti nel profilo farmacocinetico di tali farmaci.

In un modello sperimentale di succhi gastrici, il carbonato idrato di lantanio non ha formato complessi insolubili con warfarin, digossina, furosemide, fenitoina, metoprololo o enalapril, il che indica un basso potenziale di influenza sull'assorbimento di tali farmaci.

Tuttavia, a livello teorico, sono possibili interazioni con farmaci come tetraciclina e doxiciclina. In caso di co-somministrazione, si raccomanda di non assumerli nelle 2 ore precedenti o successive alla somministrazione di Foznol.

In uno studio a dose singola su volontari sani, la somministrazione combinata con Foznol ha ridotto del 50% circa la biodisponibilità di ciprofloxacina orale. Si raccomanda di assumere le formulazioni a base di floxacina orale almeno 2 ore prima o 4 ore dopo l'assunzione di Foznol.

È stato dimostrato che i leganti del fosfato (incluso Foznol) riducono l'assorbimento di levotiroxina. Pertanto, la terapia ormonale sostitutiva tiroidea non deve essere assunta nelle 2 ore precedenti o successive alla somministrazione di Foznol e nei pazienti trattati con entrambi i medicinali si raccomanda un monitoraggio più attento dei livelli di TSH.

Il carbonato idrato di lantanio non è un substrato del citocromo P450 e non inibisce in maniera significativa l'attività *in vitro* dei principali isoenzimi del citocromo umano P450 quali CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9 o CYP2C19.

1.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono dati adeguati sull'impiego di Foznol in gravidanza.

Uno studio sui ratti ha evidenziato fetotossicità riproduttiva (ritardo nell'apertura oculare e nella maturazione sessuale) e una riduzione del peso della progenie in seguito alla somministrazione di dosi elevate (vedere paragrafo 5.3). Il potenziale rischio per l'uomo non è noto. L'uso di Foznol non è raccomandato durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se il lantanio venga escreto nel latte materno. L'escrezione del lantanio nel latte non è stata studiata negli animali. Occorre cautela nel decidere se continuare/interrompere l'allattamento o continuare/interrompere la terapia con Foznol tenendo in considerazione il potenziale beneficio dell'allattamento per il bambino e il potenziale beneficio della terapia con Foznol per la madre.

Fertilità

Non sono disponibili dati di fertilità sul carbonato di lantanio nell'uomo. Negli studi tossicologici condotti sui ratti il carbonato di lantanio non ha dimostrato effetti avversi sulla fertilità.

1.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Foznol può provocare capogiri e vertigini, che possono alterare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

1.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse più comunemente riportate, ad eccezione della cefalea e delle reazioni allergiche cutanee, sono di natura gastrointestinale. Possono essere ridotte al minimo assumendo Foznol con cibo e generalmente diminuiscono nel tempo con la somministrazione continuata del medicinale (vedere paragrafo 4.2).

Per la classificazione della frequenza delle reazioni avverse al farmaco è stata utilizzata la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto rara ($< 1/10.000$); non nota (impossibile stimare la frequenza sulla base dei dati disponibili).

Infezioni ed infestazioni	
Non comune	Gastroenterite, laringite
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Non comune	Eosinofilia
Patologie endocrine	
Non comune	Iperparatiroidismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Comune	Ipocalcemia
Non comune	Ipercalcemia, iperglicemia, iperfosfatemia, ipofosfatemia, anoressia, aumento dell'appetito
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune	Cefalea
Non comune	Capogiri, alterazioni del gusto
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Non comune	Vertigini

Patologie gastrointestinali	
Molto comune	Dolore addominale, diarrea, nausea, vomito
Comune	Stipsi, dispepsia, flatulenza
Non comune	Ileo, subileo, occlusione gastrointestinale, sindrome dell'intestino irritabile, esofagite, stomatite, feci liquide, indigestione, disturbi gastrointestinali (non altrimenti specificati), bocca secca, disturbi odontoiatrici, eruttazione
Raro	Perforazione intestinale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune	Alopecia, aumento della sudorazione
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Non comune	Artralgia, mialgia, osteoporosi
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune	Astenia, dolore toracico, affaticamento, malessere, edema periferico, dolore, sete
Esami diagnostici	
Non comune	Aumento dei livelli ematici di alluminio, aumento della GGT, aumento delle transaminasi epatiche, aumento della fosfatasi alcalina, perdita di peso

Esperienza post-marketing

Durante l'uso post approvazione di Foznol sono stati segnalati casi di reazioni allergiche cutanee (inclusi eruzioni cutanee, orticaria e prurito) che dimostrano una stretta relazione temporale con la terapia a base di carbonato di lantanio. Nell'ambito di studi clinici le reazioni allergiche cutanee sono risultate molto comuni ($\geq 1/10$) in termini di frequenza, sia nel gruppo trattato con Foznol che nel gruppo placebo/principio attivo di confronto.

Sebbene siano stati segnalati altri casi isolati di reazioni avverse, in questa popolazione di pazienti tali reazioni non sono considerate inattese.

Sono state osservate modificazioni transitorie del QT che tuttavia non sono risultate associate a un aumento degli eventi avversi a carico del cuore.

Popolazione pediatrica

La frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini non sono state completamente stabilite. In particolare, esiste incertezza sull'accumulo nelle ossa e sul rischio di ritardo della crescita con il trattamento nei bambini.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco sito web:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

1.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio. La dose giornaliera massima di lantanio somministrata a volontari sani durante studi di fase 1 è stata di 4.718 mg per 3 giorni. Gli eventi avversi, di intensità da lieve a moderata, comprendevano nausea e cefalea.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

1.10 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci per il trattamento dell'iperkaliemia e dell'iperfosfatemia.
Codice ATC: V03AE03.

Foznol contiene carbonato idrato di lantanio. L'attività del carbonato idrato di lantanio come legante del fosfato è dovuta all'elevata affinità che gli ioni di lantanio, rilasciati dal sale carbonato nell'ambiente acido dello stomaco, presentano per il fosfato assunto con l'alimentazione. Si forma fosfato di lantanio insolubile, che riduce l'assorbimento del fosfato da parte del tratto gastrointestinale.

Sono stati condotti due studi di fase 2 e due studi di fase 3 su un totale di 1.130 pazienti con insufficienza renale cronica sottoposti a emodialisi di mantenimento o CAPD. Tre studi erano controllati verso placebo (1 a dose fissa e 2 con titolazione della dose), mentre uno studio prevedeva l'uso di carbonato di calcio come comparatore attivo. Nel corso di questi studi 1.016 pazienti hanno ricevuto carbonato di lantanio, 267 carbonato di calcio e 176 placebo.

Due studi randomizzati, controllati verso placebo hanno arruolato pazienti dializzati dopo un periodo di washout da una precedente terapia con leganti del fosfato. Dopo la titolazione del carbonato di lantanio per raggiungere un livello di fosfato sierico compreso tra 1,3 e 1,8 mmol/L in uno studio (con dosi fino a 2.250 mg/die), o $\leq 1,8$ mmol/L in un altro studio (con dosi fino a 3.000 mg/die), i pazienti sono stati randomizzati a una terapia di mantenimento con carbonato di lantanio o placebo. In entrambi gli studi, dopo la fase randomizzata, controllata verso placebo, della durata di 4 settimane, nel gruppo placebo la concentrazione sierica di fosfato è aumentata di 0,5–0,6 mmol/L rispetto al gruppo che ha continuato la terapia con carbonato di lantanio. Il 61% dei pazienti trattati con carbonato di lantanio ha mantenuto la risposta terapeutica rispetto al 23% dei pazienti trattati con placebo.

Lo studio con comparatore attivo ha dimostrato che al termine del periodo di titolazione di 5 settimane i livelli sierici di fosfato sono scesi al valore target di 1,8 mmol/L nel 51% dei pazienti trattati con lantanio rispetto al 57% dei pazienti trattati con carbonato di calcio. Alla 25ma settimana la percentuale di pazienti randomizzati che avevano ottenuto il controllo dei livelli sierici di fosfato è risultata simile nei due gruppi di trattamento, pari al 29% per il gruppo trattato con lantanio e al 30% per il gruppo trattato con carbonato di calcio (secondo un approccio dato mancante=fallimento). I livelli sierici medi di fosfato sono diminuiti in misura analoga in entrambi i gruppi di trattamento.

Ulteriori studi di estensione a lungo termine hanno dimostrato che, in seguito alla somministrazione continua di carbonato di lantanio per un periodo di almeno 2 anni, alcuni pazienti continuavano a presentare una riduzione della fosfatemia.

In studi comparativi l'ipercalcemia è stata riscontrata nello 0,4% dei pazienti trattati con Foznol rispetto al 20,2% dei pazienti trattati con leganti del calcio. Le concentrazioni sieriche di PTH possono variare a seconda dei livelli sierici di calcio, fosfato e vitamina D del paziente. Non è stato dimostrato un effetto diretto di Foznol sulle concentrazioni sieriche di PTH.

In studi a lungo termine sulle ossa, dai dati medi è emersa una tendenza all'aumento delle concentrazioni ossee di lantanio nel tempo nella popolazione di controllo, con un aumento della mediana 3 volte superiore al valore basale di 53 $\mu\text{g}/\text{kg}$ a 24 mesi. In pazienti trattati con carbonato di lantanio, durante i primi 12 mesi di trattamento la concentrazione ossea di lantanio è aumentata fino a una mediana di 1.328 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (intervallo: 122- 5.513 $\mu\text{g}/\text{kg}$). La mediana e le concentrazioni nell'intervallo di riferimento a 18 e a 24 mesi sono risultate simili a quelle a 12 mesi. La mediana a 54 mesi è risultata pari a 4.246 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (intervallo: 1.673- 9.792 $\mu\text{g}/\text{kg}$).

Le coppie di biopsie ossee (al basale e a 1 o 2 anni) in pazienti randomizzati a Foznol o carbonato di calcio in uno studio e a Foznol o a una terapia alternativa in un secondo studio, non hanno evidenziato differenze nello sviluppo di difetti di mineralizzazione tra i gruppi.

Popolazione pediatrica

È stato condotto uno studio in aperto per valutare l'efficacia e la sicurezza di Foznol in pazienti iperfosfatemici pediatrici con malattia renale cronica in dialisi. Questo studio non ha raggiunto la dimensione del campione originariamente prevista richiesta per il confronto statistico di non inferiorità verso il carbonato di calcio, quindi è stata eseguita solo un'analisi descrittiva sui dati finali. Tra i 52 pazienti nella popolazione FAS, che sono stati esposti al carbonato di lantanio nelle parti 2b e 3 combinati: 51 sono stati arruolati e 10 hanno interrotto lo studio nella Parte 2b; 42 pazienti sono stati arruolati e 7 hanno interrotto nella Parte 3; l'esposizione totale è stata di 26,4 paziente-anni; e il tempo di osservazione è stato di 36,8 paziente-anni.

Dopo 8 settimane di trattamento con Foznol, il 35% dei soggetti inclusi nella popolazione dell'analisi primaria ha raggiunto i livelli target di fosforo sierico specificati dalla Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) (cioè < 1,94 mmol/L per età < 12 anni; < 1,78 mmol/L per età compresa tra 12 e 18 anni).

In questo studio non sono stati identificati nuovi problemi di sicurezza significativi con il carbonato di lantanio in soggetti pediatrici con malattia renale cronica in dialisi, a cui è stata somministrata una dose giornaliera media di 1.705 mg (mediana 1.500 mg).

1.11 Proprietà farmacocinetiche

Poiché il legame tra il lantanio e il fosforo assunto con il cibo avviene nel lume dello stomaco e dell'intestino tenue superiore, l'efficacia terapeutica di Foznol non dipende dai livelli plasmatici di lantanio.

Il lantanio è presente nell'ambiente. In studi clinici di fase 3 la misurazione dei livelli di base in pazienti con insufficienza renale cronica non trattati con carbonato idrato di lantanio ha evidenziato concentrazioni comprese tra <0,05 e 0,90 ng/mL nel plasma e tra <0,006 e 1,0 µg/g in campioni di biopsie ossee.

Assorbimento

Il carbonato idrato di lantanio presenta una bassa solubilità in acqua (<0,01 mg/mL per un valore di pH pari a 7.5) ed è assorbito in minima parte in seguito a somministrazione orale. Si stima che nell'uomo la biodisponibilità orale assoluta sia <0,002%

In soggetti sani trattati con dosi orali singole comprese tra 250 e 1.000 mg di lantanio, i valori plasmatici di AUC e C_{max} sono aumentati in funzione della dose, seppur meno che proporzionalmente, coerentemente con l'assorbimento limitato dalla dissoluzione. L'emivita apparente di eliminazione plasmatica in soggetti sani è risultata di 36 ore.

In pazienti dializzati trattati con 1.000 mg di lantanio 3 volte al giorno per 10 giorni la media (± DS) della concentrazione plasmatica massima è stata di 1,06 (± 1,04) ng/mL e l'AUC_{last} media è risultata di 31,1 (± 40,5) ng h/mL. Il monitoraggio regolare dei livelli ematici in 1.707 pazienti dializzati trattati con carbonato idrato di lantanio fino a un massimo di 2 anni non ha evidenziato alcun aumento delle concentrazioni plasmatiche di lantanio nel corso di questo periodo.

Distribuzione

La somministrazione orale ripetuta di carbonato idrato di lantanio non provoca l'accumulo di lantanio nel plasma, né nell'uomo né negli animali. La piccola frazione di lantanio assunto per via orale che viene assorbita si lega in larga misura alle proteine plasmatiche (>99,7%) e negli studi sugli animali è stata osservata un'ampia distribuzione nei tessuti sistemici, in prevalenza nelle ossa, nel fegato e nel tratto gastrointestinale, compresi i linfonodi mesenterici. In studi a lungo termine su animali è stato

ricontrato un aumento, di diversi ordini di grandezza, delle concentrazioni di lantanio in vari tessuti, tra cui il tratto gastrointestinale, le ossa e il fegato, rispetto a quelle plasmatiche. In alcuni tessuti (per es. nel fegato) è stato osservato un livello di lantanio allo stato stazionario apparente, mentre i livelli nel tratto gastrointestinale sono aumentati con la durata del trattamento. Le variazioni dei livelli di lantanio nei tessuti dopo l'interruzione del trattamento dipendevano dal tessuto interessato. Una percentuale relativamente elevata di lantanio è rimasta nei tessuti per oltre 6 mesi dopo la cessazione del trattamento (% mediana nelle ossa: $\leq 100\%$ (ratto) e $\leq 87\%$ (cane) e nel fegato: $\leq 6\%$ (ratto) e $\leq 82\%$ (cane)). In studi a lungo termine su animali trattati con alte dosi orali di carbonato di lantanio non sono stati osservati effetti avversi associati alla deposizione di lantanio nei tessuti (vedere paragrafo 5.3) (per informazioni sulle variazioni delle concentrazioni di lantanio nelle biopsie ossee di pazienti sottoposti a dialisi renale dopo un anno di trattamento con lantanio vs. leganti del fosfato contenenti calcio vedere paragrafo 5.1).

La C_{max} e l' AUC_{last} medie del lantanio nei bambini (<12 anni) ai quali è stata somministrata una singola dose di 500 mg di carbonato di lantanio erano circa un terzo del valore di quelle negli adolescenti (≥ 12 anni) che hanno ricevuto 1.000 mg di carbonato di lantanio (C_{max} media 0,214 ng/mL vs. 0,646 ng/mL e AUC_{last} media 2,57 ng h/mL vs. 8,31 ng h/mL, rispettivamente).

Metabolismo

Il lantanio non viene metabolizzato.

Non sono stati eseguiti studi su pazienti affetti da insufficienza renale cronica con ridotta funzionalità epatica. In pazienti che presentavano anche disturbi epatici al momento dell'ingresso in studi clinici di fase 3 non sono state osservate evidenze di un aumento dell'esposizione plasmatica al lantanio o di un peggioramento della funzionalità epatica dopo il trattamento con Foznol per periodi fino a 2 anni.

Eliminazione

Nei soggetti sani il lantanio è escreto principalmente nelle feci e solo lo 0,000031% circa di una dose orale viene escreto nelle urine (la clearance renale è di circa 1 mL/min, equivalente a <2% della clearance plasmatica totale).

Negli animali il lantanio somministrato per via endovenosa viene escreto principalmente nelle feci (74% della dose), sia attraverso la bile che per trasferimento diretto attraverso la parete intestinale. L'escrezione renale è una via minore.

1.12 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, fertilità o genotossicità.

In uno studio di *safety pharmacology* il carbonato idrato di lantanio ha ridotto l'acidità gastrica nel ratto.

Femmine di ratto trattate con dosi elevate di carbonato idrato di lantanio dal 6° giorno di gestazione fino al 20° giorno post-parto non hanno mostrato effetti, mentre sono stati osservati una riduzione del peso della progenie e un ritardo in alcuni marker dello sviluppo (apertura degli occhi e vaginale). In femmine di coniglio trattate con dosi giornaliere elevate di carbonato idrato di lantanio durante la gestazione sono stati osservati tossicità materna con ridotta assunzione di cibo e aumento del peso, oltre a un aumento delle perdite pre e post-impianto e a un calo del peso della progenie.

Il carbonato idrato di lantanio non è risultato cancerogeno né nei topi né nei ratti. Nei topi è stato riscontrato un aumento degli adenomi ghiandolari gastrici nel gruppo trattato con dosi elevate (1.500 mg/kg/die). Si ritiene che la risposta neoplastica nel topo sia correlata a un'esacerbazione delle modificazioni gastriche patologiche spontanee e che abbia scarsa rilevanza clinica.

Studi sugli animali hanno dimostrato che il lantanio si deposita nei tessuti, principalmente nel tratto gastrointestinale, nei linfonodi mesenterici, nel fegato e nelle ossa (vedere paragrafo 5.2). Tuttavia,

studi su animali sani protratti fino al decesso non indicano che l'impiego di Foznol possa comportare un rischio per l'uomo. Non sono stati effettuati studi specifici di immunotossicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

1.13 Elenco degli eccipienti

Destrati (idrati)
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

1.14 Incompatibilità

Non pertinente.

1.15 Periodo di validità

3 anni.

1.16 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

1.17 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi cilindrici bianchi in HDPE contenenti un batuffolo di rayon dotati di tappo a vite in polipropilene con ghiera antimanomissione e chiusura a prova di bambino.

Confezioni
90 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

1.18 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 3 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublino 2
Irlanda

8. NUMERO (I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Foznol 250 mg compresse masticabili, 90 compresse in flacone HDPE - A.I.C. 037097033

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 5 aprile 2007
Data del rinnovo più recente: 17/10/2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Foznol 500 mg compresse masticabili.

11. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa masticabile contiene carbonato idrato di lantanio equivalente a 500 mg di lantanio.

Eccipiente(i) con effetti noti

Le compresse masticabili contengono anche mediamente 1.066 mg di destrati contenenti glucosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

12. FORMA FARMACEUTICA

Compressa masticabile.

Compresse rotonde, 18mm, bianche, piatte, a bordi smussati, con 'S405/500' inciso su un lato.

13. INFORMAZIONI CLINICHE

13.1 Indicazioni terapeutiche

Foznol è indicato in pazienti adulti come agente legante del fosfato da impiegarsi nel controllo dell'iperfosfatemia in pazienti affetti da insufficienza renale cronica emodializzati o in dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD). Foznol è inoltre indicato in pazienti adulti con insufficienza renale cronica non in dialisi che presentano livelli di fosfatemia $\geq 1,78$ mmol/L per i quali la sola dieta a basso contenuto di fosfato è di per sé insufficiente a controllare i livelli dei fosfati sierici.

13.2 Posologia e modo di somministrazione

Foznol deve essere somministrato per via orale.

Le compresse devono essere completamente masticate e non ingerite intere. Per facilitare la masticazione le compresse si possono frantumare. Laddove è disponibile la polvere orale di Foznol, questa può sostituire le compresse masticabili nei pazienti che hanno difficoltà a masticare le compresse (vedere paragrafo 4.4).

Adulti, inclusi gli anziani (> 65 anni)

Foznol deve essere assunto durante i pasti o immediatamente dopo, con la dose giornaliera suddivisa tra i pasti. I pazienti devono attenersi ai regimi alimentari raccomandati per controllare l'assunzione di fosfato e liquidi. Foznol si presenta sotto forma di compresse masticabili e pertanto non richiede l'assunzione di liquidi addizionali. È necessario monitorare i livelli sierici di fosfato e titolare la dose di Foznol ogni 2-3 settimane fino ad ottenere livelli sierici di fosfato accettabili, effettuando successivamente un monitoraggio regolare.

È stato dimostrato che dosi a partire da 750 mg/die permettono di controllare i livelli sierici di fosfato. La dose massima studiata nell'ambito di studi clinici, in un numero limitato di pazienti, è di 3.750 mg. I pazienti che rispondono alla terapia con lantanio raggiungono normalmente livelli sierici di fosfato accettabili a dosi di 1.500 – 3.000 mg di lantanio al giorno.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Foznol nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Alterazione della funzionalità epatica

Gli effetti dell'alterazione della funzionalità epatica sulla farmacocinetica di Foznol non sono stati valutati. Dato il suo meccanismo d'azione e l'assenza di metabolismo epatico, le dosi nei pazienti con alterazione della funzionalità epatica non devono essere modificate, ma i pazienti devono essere monitorati attentamente (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

13.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipofosfatemia.

13.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Studi sugli animali con Foznol hanno evidenziato la deposizione di lantanio nei tessuti. In 105 biopsie ossee di pazienti trattati con Foznol, alcuni dei quali fino a 4,5 anni, sono stati notati incrementi nei livelli di lantanio nel tempo (vedere paragrafo 5.1). Sono stati segnalati casi di deposizione di lantanio nella mucosa gastrointestinale, soprattutto dopo l'uso prolungato. Non è ancora nota la rilevanza clinica di questo dato.

L'uso di Foznol in studi clinici di durata superiore a 2 anni è attualmente limitato. Tuttavia, in soggetti trattati con Foznol fino a 6 anni non è stata osservata un'alterazione del profilo rischio/beneficio.

Sono stati riferiti casi di occlusione gastrointestinale, ileo, subileo e perforazione gastrointestinale in associazione a lantanio, alcuni dei quali hanno richiesto intervento chirurgico o ricovero ospedaliero (vedere paragrafo 4.8).

Usare cautela in tutti i pazienti predisposti a occlusione gastrointestinale, ileo, subileo e perforazione; ad esempio quelli con alterata anatomia gastrointestinale (ad es. malattia diverticolare, peritonite, anamnesi positiva per intervento chirurgico gastrointestinale, tumore maligno del tratto gastrointestinale e ulcerazione gastrointestinale), disturbi da ipomotilità (ad es. costipazione, gastroparesi diabetica) e in caso di utilizzo con medicinali noti per potenziare questi effetti.

Durante il trattamento con carbonato di lantanio, medici e pazienti devono prestare attenzione ai segni e sintomi di patologie gastrointestinali, in particolare costipazione e dolore/distensione addominale, che possono indicare occlusione intestinale, ileo o subileo.

Il trattamento con carbonato di lantanio deve essere rivalutato nei pazienti che sviluppano costipazione severa o altri segni e sintomi gastrointestinali severi.

Negli studi clinici su Foznol non sono stati inclusi pazienti affetti da ulcera peptica acuta, colite ulcerosa, morbo di Crohn od occlusione intestinale.

Le compresse di Foznol devono essere masticate completamente e non ingerite intere (vedere paragrafo 4.2). Sono state segnalate complicanze gastrointestinali gravi associate a compresse di Foznol non masticate o non masticate completamente.

I pazienti con insufficienza renale possono sviluppare ipocalcemia. Foznol non contiene calcio. In questa popolazione di pazienti occorre pertanto monitorare a intervalli regolari la calcemia e somministrare un'eventuale supplementazione.

Il lantanio non è metabolizzato dagli enzimi epatici ma viene con ogni probabilità escreto nella bile. I disturbi che possono risultare in una marcata riduzione del flusso biliare possono essere associati a un progressivo rallentamento dell'eliminazione del lantanio, con un conseguente aumento dei livelli plasmatici e una maggiore deposizione di lantanio nei tessuti (vedere paragrafi 5.2 e 5.3). Poiché il fegato è il principale organo di eliminazione del lantanio assorbito, si raccomanda il monitoraggio della funzionalità epatica mediante appositi test.

In caso di ipofosfemia il trattamento con Foznol deve essere interrotto.

Le radiografie addominali dei pazienti che assumono carbonato di lantanio possono avere un aspetto radiopaco tipico di un mezzo di contrasto.

I pazienti affetti da rari problemi di malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

13.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il carbonato idrato di lantanio può aumentare il pH gastrico. Si raccomanda di non assumere preparati che presentano interazioni note con antiacidi (per es. clorochina, idrossiclorochina e chetoconazolo) nelle 2 ore precedenti o successive alla somministrazione di Foznol.

In soggetti sani la co-somministrazione di citrato non ha influito sull'assorbimento e sulla farmacocinetica del lantanio.

In studi clinici la somministrazione di Foznol non ha alterato i livelli sierici delle vitamine liposolubili A, D, E e K.

Studi su volontari hanno dimostrato che la co-somministrazione di Foznol con digossina, warfarin o metoprololo non determina nell'uomo modificazioni clinicamente rilevanti nel profilo farmacocinetico di tali farmaci.

In un modello sperimentale di succhi gastrici, il carbonato idrato di lantanio non ha formato complessi insolubili con warfarin, digossina, furosemide, fenitoina, metoprololo o enalapril, il che indica un basso potenziale di influenza sull'assorbimento di tali farmaci.

Tuttavia, a livello teorico, sono possibili interazioni con farmaci come tetraciclina e doxiciclina. In caso di co-somministrazione, si raccomanda di non assumerli nelle 2 ore precedenti o successive alla somministrazione di Foznol.

In uno studio a dose singola su volontari sani, la somministrazione combinata con Foznol ha ridotto del 50% circa la biodisponibilità di ciprofloxacina orale. Si raccomanda di assumere le formulazioni a base di floxacina orale almeno 2 ore prima o 4 ore dopo l'assunzione di Foznol.

È stato dimostrato che i leganti del fosfato (incluso Foznol) riducono l'assorbimento di levotiroxina. Pertanto, la terapia ormonale sostitutiva tiroidea non deve essere assunta nelle 2 ore precedenti o successive alla somministrazione di Foznol e nei pazienti trattati con entrambi i medicinali si raccomanda un monitoraggio più attento dei livelli di TSH.

Il carbonato idrato di lantanio non è un substrato del citocromo P450 e non inibisce in maniera significativa l'attività *in vitro* dei principali isoenzimi del citocromo umano P450 quali CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9 o CYP2C19.

13.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono dati adeguati sull'impiego di Foznol in gravidanza.

Uno studio sui ratti ha evidenziato fetotossicità riproduttiva (ritardo nell'apertura oculare e nella maturazione sessuale) e una riduzione del peso della progenie in seguito alla somministrazione di dosi elevate (vedere paragrafo 5.3). Il potenziale rischio per l'uomo non è noto. L'uso di Foznol non è raccomandato durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se il lantanio venga escreto nel latte materno. L'escrezione del lantanio nel latte non è stata studiata negli animali. Occorre cautela nel decidere se continuare/interrompere l'allattamento o continuare/interrompere la terapia con Foznol tenendo in considerazione il potenziale beneficio dell'allattamento per il bambino e il potenziale beneficio della terapia con Foznol per la madre.

Fertilità

Non sono disponibili dati di fertilità sul carbonato di lantanio nell'uomo. Negli studi tossicologici condotti sui ratti il carbonato di lantanio non ha dimostrato effetti avversi sulla fertilità.

13.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Foznol può provocare capogiri e vertigini, che possono alterare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

13.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse più comunemente riportate, ad eccezione della cefalea e delle reazioni allergiche cutanee, sono di natura gastrointestinale. Possono essere ridotte al minimo assumendo Foznol con cibo e generalmente diminuiscono nel tempo con la somministrazione continuata del medicinale (vedere paragrafo 4.2).

Per la classificazione della frequenza delle reazioni avverse al farmaco è stata utilizzata la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto rara ($< 1/10.000$); non nota (impossibile stimare la frequenza sulla base dei dati disponibili).

Infezioni ed infestazioni	
Non comune	Gastroenterite, laringite
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Non comune	Eosinofilia
Patologie endocrine	
Non comune	Iperparatiroidismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Comune	Ipocalcemia
Non comune	Ipercalcemia, iperglicemia, iperfosfatemia, ipofosfatemia, anoressia, aumento dell'appetito
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune	Cefalea
Non comune	Capogiri, alterazioni del gusto
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Non comune	Vertigini

Patologie gastrointestinali	
Molto comune	Dolore addominale, diarrea, nausea, vomito
Comune	Stipsi, dispepsia, flatulenza
Non comune	Ileo, subileo, occlusione gastrointestinale, sindrome dell'intestino irritabile, esofagite, stomatite, feci liquide, indigestione, disturbi gastrointestinali (non altrimenti specificati), bocca secca, disturbi odontoiatrici, eruttazione
Raro	Perforazione intestinale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune	Alopecia, aumento della sudorazione
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Non comune	Artralgia, mialgia, osteoporosi
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune	Astenia, dolore toracico, affaticamento, malessere, edema periferico, dolore, sete
Esami diagnostici	
Non comune	Aumento dei livelli ematici di alluminio, aumento della GGT, aumento delle transaminasi epatiche, aumento della fosfatasi alcalina, perdita di peso

Esperienza post-marketing

Durante l'uso post approvazione di Foznol sono stati segnalati casi di reazioni allergiche cutanee (inclusi eruzioni cutanee, orticaria e prurito) che dimostrano una stretta relazione temporale con la terapia a base di carbonato di lantanio. Nell'ambito di studi clinici le reazioni allergiche cutanee sono risultate molto comuni ($\geq 1/10$) in termini di frequenza sia nel gruppo trattato con Foznol che nel gruppo placebo/principio attivo di confronto.

Sebbene siano stati segnalati altri casi isolati di reazioni avverse, in questa popolazione di pazienti tali reazioni non sono considerate inattese.

Sono state osservate modificazioni transitorie del QT che tuttavia non sono risultate associate a un aumento degli eventi avversi a carico del cuore.

Popolazione pediatrica

La frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini non sono state completamente stabilite. In particolare, esiste incertezza sull'accumulo nelle ossa e sul rischio di ritardo della crescita con il trattamento nei bambini.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco sito web:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

13.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio. La dose giornaliera massima di lantanio somministrata a volontari sani durante studi di fase 1 è stata di 4.718 mg per 3 giorni. Gli eventi avversi, di intensità da lieve a moderata, comprendevano nausea e cefalea.

14. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

14.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci per il trattamento dell'iperkaliemia e dell'iperfosfatemia.
Codice ATC: V03AE03.

Foznol contiene carbonato idrato di lantanio. L'attività del carbonato idrato di lantanio come legante del fosfato è dovuta all'elevata affinità che gli ioni di lantanio, rilasciati dal sale carbonato nell'ambiente acido dello stomaco, presentano per il fosfato assunto con l'alimentazione. Si forma fosfato di lantanio insolubile, che riduce l'assorbimento del fosfato da parte del tratto gastrointestinale.

Sono stati condotti due studi di fase 2 e due studi di fase 3 su un totale di 1.130 pazienti con insufficienza renale cronica sottoposti a emodialisi di mantenimento o CAPD. Tre studi erano controllati verso placebo (1 a dose fissa e 2 con titolazione della dose), mentre uno studio prevedeva l'uso di carbonato di calcio come comparatore attivo. Nel corso di questi studi 1.016 pazienti hanno ricevuto carbonato di lantanio, 267 carbonato di calcio e 176 placebo.

Due studi randomizzati, controllati verso placebo, hanno arruolato pazienti dializzati dopo un periodo di washout da una precedente terapia con leganti del fosfato. Dopo la titolazione del carbonato di lantanio per raggiungere un livello di fosfato sierico compreso tra 1,3 e 1,8 mmol/L in uno studio (con dosi fino a 2.250 mg/die), o $\leq 1,8$ mmol/L in un altro studio (con dosi fino a 3.000 mg/die), i pazienti sono stati randomizzati a una terapia di mantenimento con carbonato di lantanio o placebo. In entrambi gli studi, dopo la fase randomizzata, controllata verso placebo, della durata di 4 settimane, nel gruppo placebo la concentrazione sierica di fosfato è aumentata di 0,5–0,6 mmol/L rispetto al gruppo che ha continuato la terapia con carbonato di lantanio. Il 61% dei pazienti trattati con carbonato di lantanio ha mantenuto la risposta terapeutica rispetto al 23% dei pazienti trattati con placebo.

Lo studio con comparatore attivo ha dimostrato che al termine del periodo di titolazione di 5 settimane i livelli sierici di fosfato sono scesi al valore target di 1,8 mmol/L nel 51% dei pazienti trattati con lantanio rispetto al 57% dei pazienti trattati con carbonato di calcio. Alla 25ma settimana la percentuale di pazienti randomizzati che avevano ottenuto il controllo dei livelli sierici di fosfato è risultata simile nei due gruppi di trattamento, pari al 29% per il gruppo trattato con lantanio e al 30% per il gruppo trattato con carbonato di calcio (secondo un approccio dato mancante=fallimento). I livelli sierici medi di fosfato sono diminuiti in misura analoga in entrambi i gruppi di trattamento.

Ulteriori studi di estensione a lungo termine hanno dimostrato che, in seguito alla somministrazione continua di carbonato di lantanio per un periodo di almeno 2 anni, alcuni pazienti continuavano a presentare una riduzione della fosfatemia.

In studi comparativi l'ipercalcemia è stata riscontrata nello 0,4% dei pazienti trattati con Foznol rispetto al 20,2% dei pazienti trattati con leganti del calcio. Le concentrazioni sieriche di PTH possono variare a seconda dei livelli sierici di calcio, fosfato e vitamina D del paziente. Non è stato dimostrato un effetto diretto di Foznol sulle concentrazioni sieriche di PTH.

In studi a lungo termine sulle ossa, dai dati medi è emersa una tendenza all'aumento delle concentrazioni ossee di lantanio nel tempo nella popolazione di controllo, con un aumento della mediana 3 volte superiore al valore basale di 53 $\mu\text{g}/\text{kg}$ a 24 mesi. In pazienti trattati con carbonato di lantanio, durante i primi 12 mesi di trattamento la concentrazione ossea di lantanio è aumentata fino a una mediana di 1.328 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (intervallo: 122- 5.513 $\mu\text{g}/\text{kg}$). La mediana e le concentrazioni nell'intervallo di riferimento a 18 e a 24 mesi sono risultate simili a quelle a 12 mesi. La mediana a 54 mesi è risultata pari a 4.246 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (intervallo: 1.673- 9.792 $\mu\text{g}/\text{kg}$).

Le coppie di biopsie ossee (al basale e a 1 o 2 anni) in pazienti randomizzati a Foznol o carbonato di calcio in uno studio e a Foznol o a una terapia alternativa in un secondo studio non hanno evidenziato differenze nello sviluppo di difetti di mineralizzazione tra i gruppi.

Popolazione pediatrica

È stato condotto uno studio in aperto per valutare l'efficacia e la sicurezza di Foznol in pazienti iperfosfatemici pediatrici con malattia renale cronica in dialisi. Questo studio non ha raggiunto la dimensione del campione originariamente prevista richiesta per il confronto statistico di non inferiorità verso il carbonato di calcio, quindi è stata eseguita solo un'analisi descrittiva sui dati finali. Tra i 52 pazienti nella popolazione FAS, che sono stati esposti al carbonato di lantanio nelle parti 2b e 3 combinati: 51 sono stati arruolati e 10 hanno interrotto lo studio nella Parte 2b; 42 pazienti sono stati arruolati e 7 hanno interrotto nella Parte 3; l'esposizione totale è stata di 26,4 paziente-anni; e il tempo di osservazione è stato di 36,8 paziente-anni.

Dopo 8 settimane di trattamento con Foznol, il 35% dei soggetti inclusi nella popolazione dell'analisi primaria ha raggiunto i livelli target di fosforo sierico specificati dalla Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) (cioè < 1,94 mmol/L per età < 12 anni; < 1,78 mmol/L per età compresa tra 12 e 18 anni).

In questo studio non sono stati identificati nuovi problemi di sicurezza significativi con il carbonato di lantanio in soggetti pediatrici con malattia renale cronica in dialisi, a cui è stata somministrata una dose giornaliera media di 1.705 mg (mediana 1.500 mg).

14.2 Proprietà farmacocinetiche

Poiché il legame tra il lantanio e il fosforo assunto con il cibo avviene nel lume dello stomaco e dell'intestino tenue superiore, l'efficacia terapeutica di Foznol non dipende dai livelli plasmatici di lantanio.

Il lantanio è presente nell'ambiente. In studi clinici di fase 3 la misurazione dei livelli di base in pazienti con insufficienza renale cronica non trattati con carbonato idrato di lantanio ha evidenziato concentrazioni comprese tra <0,05 e 0,90 ng/mL nel plasma e tra <0,006 e 1,0 µg/g in campioni di biopsie ossee.

Assorbimento

Il carbonato idrato di lantanio presenta una bassa solubilità in acqua (<0,01 mg/mL per un valore di pH pari a 7,5) ed è assorbito in minima parte in seguito a somministrazione orale. Si stima che nell'uomo la biodisponibilità orale assoluta sia <0,002%.

In soggetti sani trattati con dosi orali singole comprese tra 250 e 1.000 mg di lantanio, i valori plasmatici di AUC e C_{max} sono aumentati in funzione della dose, seppur meno che proporzionalmente, coerentemente con l'assorbimento limitato dalla dissoluzione. L'emivita apparente di eliminazione plasmatica in soggetti sani è risultata di 36 ore.

In pazienti dializzati trattati con 1.000 mg di lantanio 3 volte al giorno per 10 giorni, la media (\pm DS) della concentrazione plasmatica massima è stata di 1,06 (\pm 1,04) ng/mL e l'AUC_{last} media è risultata di 31,1 (\pm 40,5) ng h/mL. Il monitoraggio regolare dei livelli ematici in 1.707 pazienti dializzati trattati con carbonato idrato di lantanio fino a un massimo di 2 anni non ha evidenziato alcun aumento delle concentrazioni plasmatiche di lantanio nel corso di questo periodo.

Distribuzione

La somministrazione orale ripetuta di carbonato idrato di lantanio non provoca l'accumulo di lantanio nel plasma, né nell'uomo né negli animali. La piccola frazione di lantanio assunto per via orale che viene assorbita si lega in larga misura alle proteine plasmatiche (>99,7%) e negli studi sugli animali è stata osservata un'ampia distribuzione nei tessuti sistemici, in prevalenza nelle ossa, nel fegato e nel tratto gastrointestinale, compresi i linfonodi mesenterici. In studi a lungo termine su animali è stato riscontrato un aumento, di diversi ordini di grandezza, delle concentrazioni di lantanio in vari tessuti, tra cui il tratto gastrointestinale, le ossa e il fegato, rispetto a quelle plasmatiche. In alcuni tessuti (per es. nel fegato), è stato osservato un livello di lantanio allo stato stazionario apparente, mentre i livelli

nel tratto gastrointestinale sono aumentati con la durata del trattamento. Le variazioni dei livelli di lantanio nei tessuti dopo l'interruzione del trattamento dipendevano dal tessuto interessato. Una percentuale relativamente elevata di lantanio è rimasta nei tessuti per oltre 6 mesi dopo la cessazione del trattamento (% mediana nelle ossa: $\leq 100\%$ (ratto) e $\leq 87\%$ (cane) e nel fegato: $\leq 6\%$ (ratto) e $\leq 82\%$ (cane)). In studi a lungo termine su animali trattati con alte dosi orali di carbonato di lantanio non sono stati osservati effetti avversi associati alla deposizione di lantanio nei tessuti (vedere paragrafo 5.3) (per informazioni sulle variazioni delle concentrazioni di lantanio nelle biopsie ossee di pazienti sottoposti a dialisi renale dopo un anno di trattamento con lantanio vs. leganti del fosfato contenenti calcio vedere paragrafo 5.1).

La C_{max} e l' AUC_{last} medie del lantanio nei bambini (<12 anni) ai quali è stata somministrata una singola dose di 500 mg di carbonato di lantanio erano circa un terzo del valore di quelle negli adolescenti (≥ 12 anni) che hanno ricevuto 1.000 mg di carbonato di lantanio (C_{max} media 0,214 ng/mL vs. 0,646 ng/mL e AUC_{last} media 2,57 ng h/mL vs. 8,31 ng h/mL, rispettivamente).

Metabolismo

Il lantanio non viene metabolizzato.

Non sono stati eseguiti studi su pazienti affetti da insufficienza renale cronica con ridotta funzionalità epatica. In pazienti che presentavano anche disturbi epatici al momento dell'ingresso in studi clinici di fase 3 non sono state osservate evidenze di un aumento dell'esposizione plasmatica al lantanio o di un peggioramento della funzionalità epatica dopo il trattamento con Foznol per periodi fino a 2 anni.

Eliminazione

Nei soggetti sani il lantanio è escreto principalmente nelle feci e solo lo 0,000031% circa di una dose orale viene escreto nelle urine (la clearance renale è di circa 1 mL/min, equivalente a $< 2\%$ della clearance plasmatica totale).

Negli animali il lantanio somministrato per via endovenosa viene escreto principalmente nelle feci (74% della dose), sia attraverso la bile che per trasferimento diretto attraverso la parete intestinale. L'escrezione renale è una via minore.

14.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, fertilità o genotossicità.

In uno studio di *safety pharmacology* il carbonato idrato di lantanio ha ridotto l'acidità gastrica nel ratto.

Femmine di ratto trattate con dosi elevate di carbonato idrato di lantanio dal 6° giorno di gestazione fino al 20° giorno post-parto non hanno mostrato effetti, mentre sono stati osservati una riduzione del peso della progenie e un ritardo in alcuni marker dello sviluppo (apertura degli occhi e vaginale). In femmine di coniglio trattate con dosi giornaliere elevate di carbonato idrato di lantanio durante la gestazione sono stati osservati tossicità materna con ridotta assunzione di cibo e aumento del peso, oltre a un aumento delle perdite pre e post-impianto e a un calo del peso della progenie.

Il carbonato idrato di lantanio non è risultato cancerogeno né nei topi né nei ratti. Nei topi è stato riscontrato un aumento degli adenomi ghiandolari gastrici nel gruppo trattato con dosi elevate (1.500 mg/kg/die). Si ritiene che la risposta neoplastica nel topo sia correlata a un'esacerbazione delle modificazioni gastriche patologiche spontanee e che abbia scarsa rilevanza clinica.

Studi sugli animali hanno dimostrato che il lantanio si deposita nei tessuti, principalmente nel tratto gastrointestinale, nei linfonodi mesenterici, nel fegato e nelle ossa (vedere paragrafo 5.2). Tuttavia, studi su animali sani protratti fino al decesso non indicano che l'impiego di Foznol possa comportare un rischio per l'uomo. Non sono stati effettuati studi specifici di immunotossicità.

15. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

15.1 Elenco degli eccipienti

Destrati (idrati)
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

15.2 Incompatibilità

Non pertinente.

15.3 Periodo di validità

3 anni.

15.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

15.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi cilindrici bianchi in HDPE contenenti un batuffolo di rayon dotati di tappo a vite in polipropilene con ghiera antimanomissione e chiusura a prova di bambino.

Confezioni

20, 45 compresse. Confezione multipla contenente 90 (2 confezioni da 45) compresse masticabili.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

15.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

16. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 3 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublino 2
Irlanda

17. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Foznol 500 mg compresse masticabili, 20 compresse in flacone HDPE - A.I.C. 037097110
Foznol 500 mg compresse masticabili, 45 compresse in flacone HDPE - A.I.C. 037097122
Foznol 500 mg compresse masticabili, 90 compresse in flacone HDPE - A.I.C. 037097134

18. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 5 aprile 2007
Data del rinnovo più recente: 17/10/2015

19. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Foznol 750 mg compresse masticabili.

20. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa masticabile contiene carbonato idrato di lantanio equivalente a 750 mg di lantanio.

Eccipiente(i) con effetti noti

Le compresse masticabili contengono anche mediamente 1.599 mg di destrati contenenti glucosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

21. FORMA FARMACEUTICA

Compressa masticabile.

Compresse rotonde, 20mm, bianche, piatte, a bordi smussati, con 'S405/750' inciso su un lato.

22. INFORMAZIONI CLINICHE

22.1 Indicazioni terapeutiche

Foznol è indicato in pazienti adulti come agente legante del fosfato da impiegarsi nel controllo dell'iperfosfatemia in pazienti affetti da insufficienza renale cronica emodializzati o in dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD). Foznol è inoltre indicato in pazienti adulti con insufficienza renale cronica non in dialisi che presentano livelli di fosfatemia $\geq 1,78$ mmol/L per i quali la sola dieta a basso contenuto di fosfato è di per sé insufficiente a controllare i livelli dei fosfati sierici.

22.2 Posologia e modo di somministrazione

Foznol deve essere somministrato per via orale.

Le compresse devono essere completamente masticate e non ingerite intere. Per facilitare la masticazione le compresse si possono frantumare. Laddove è disponibile la polvere orale di Foznol, questa può sostituire le compresse masticabili nei pazienti che hanno difficoltà a masticare le compresse (vedere paragrafo 4.4).

Adulti, inclusi gli anziani (> 65 anni)

Foznol deve essere assunto durante i pasti o immediatamente dopo, con la dose giornaliera suddivisa tra i pasti. I pazienti devono attenersi ai regimi alimentari raccomandati per controllare l'assunzione di fosfato e liquidi. Foznol si presenta sotto forma di compresse masticabili e pertanto non richiede l'assunzione di liquidi addizionali. È necessario monitorare i livelli sierici di fosfato e titolare la dose di Foznol ogni 2-3 settimane fino ad ottenere livelli sierici di fosfato accettabili, effettuando successivamente un monitoraggio regolare.

È stato dimostrato che dosi a partire da 750 mg/die permettono di controllare i livelli sierici di fosfato. La dose massima studiata nell'ambito di studi clinici, in un numero limitato di pazienti, è di 3.750 mg. I pazienti che rispondono alla terapia con lantanio raggiungono normalmente livelli sierici di fosfato accettabili a dosi di 1.500 – 3.000 mg di lantanio al giorno.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Foznol nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Alterazione della funzionalità epatica

Gli effetti dell'alterazione della funzionalità epatica sulla farmacocinetica di Foznol non sono stati valutati. Dato il suo meccanismo d'azione e l'assenza di metabolismo epatico, le dosi nei pazienti con alterazione della funzionalità epatica non devono essere modificate ma i pazienti devono essere monitorati attentamente (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

22.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipofosfatemia.

22.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Studi sugli animali con Foznol hanno evidenziato la deposizione di lantanio nei tessuti. In 105 biopsie ossee di pazienti trattati con Foznol, alcuni dei quali fino a 4,5 anni, sono stati notati incrementi nei livelli di lantanio nel tempo (vedere paragrafo 5.1). Sono stati segnalati casi di deposizione di lantanio nella mucosa gastrointestinale, soprattutto dopo l'uso prolungato. Non è ancora nota la rilevanza clinica di questo dato.

L'uso di Foznol in studi clinici di durata superiore a 2 anni è attualmente limitato. Tuttavia, in soggetti trattati con Foznol fino a 6 anni non è stata osservata un'alterazione del profilo rischio/beneficio.

Sono stati riferiti casi di occlusione gastrointestinale, ileo, subileo e perforazione gastrointestinale in associazione a lantanio, alcuni dei quali hanno richiesto intervento chirurgico o ricovero ospedaliero (vedere paragrafo 4.8).

Usare cautela in tutti i pazienti predisposti a occlusione gastrointestinale, ileo, subileo e perforazione; ad esempio quelli con alterata anatomia gastrointestinale (ad es. malattia diverticolare, peritonite, anamnesi positiva per intervento chirurgico gastrointestinale, tumore maligno del tratto gastrointestinale e ulcerazione gastrointestinale), disturbi da ipomotilità (ad es. costipazione, gastroparesi diabetica) e in caso di utilizzo con medicinali noti per potenziare questi effetti.

Durante il trattamento con carbonato di lantanio, medici e pazienti devono prestare attenzione ai segni e sintomi di patologie gastrointestinali, in particolare costipazione e dolore/distensione addominale, che possono indicare occlusione intestinale, ileo o subileo.

Il trattamento con carbonato di lantanio deve essere rivalutato nei pazienti che sviluppano costipazione severa o altri segni e sintomi gastrointestinali severi.

Negli studi clinici su Foznol non sono stati inclusi pazienti affetti da ulcera peptica acuta, colite ulcerosa, morbo di Crohn od occlusione intestinale.

Le compresse di Foznol devono essere masticate completamente e non ingerite intere (vedere paragrafo 4.2). Sono state segnalate complicanze gastrointestinali gravi associate a compresse di Foznol non masticate o non masticate completamente.

I pazienti con insufficienza renale possono sviluppare ipocalcemia. Foznol non contiene calcio. In questa popolazione di pazienti occorre pertanto monitorare a intervalli regolari la calcemia e somministrare un'eventuale supplementazione.

Il lantano non è metabolizzato dagli enzimi epatici ma viene con ogni probabilità escreto nella bile. I disturbi che possono risultare in una marcata riduzione del flusso biliare possono essere associati a un progressivo rallentamento dell'eliminazione del lantano, con un conseguente aumento dei livelli plasmatici e una maggiore deposizione di lantano nei tessuti (vedere paragrafi 5.2 e 5.3). Poiché il fegato è il principale organo di eliminazione del lantano assorbito, si raccomanda il monitoraggio della funzionalità epatica mediante appositi test.

In caso di ipofosfatemia il trattamento con Fozzol deve essere interrotto.

Le radiografie addominali dei pazienti che assumono carbonato di lantano possono avere un aspetto radiopaco tipico di un mezzo di contrasto.

I pazienti affetti da rari problemi di malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

22.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il carbonato idrato di lantano può aumentare il pH gastrico. Si raccomanda di non assumere preparati che presentano interazioni note con antiacidi (per es. clorochina, idrossiclorochina e chetoconazolo) nelle 2 ore precedenti o successive alla somministrazione di Fozzol.

In soggetti sani la co-somministrazione di citrato non ha influito sull'assorbimento e sulla farmacocinetica del lantano.

In studi clinici la somministrazione di Fozzol non ha alterato i livelli sierici delle vitamine liposolubili A, D, E e K.

Studi su volontari hanno dimostrato che la co-somministrazione di Fozzol con digossina, warfarin o metoprololo non determina nell'uomo modificazioni clinicamente rilevanti nel profilo farmacocinetico di tali farmaci.

In un modello sperimentale di succhi gastrici, il carbonato idrato di lantano non ha formato complessi insolubili con warfarin, digossina, furosemide, fenitoina, metoprololo o enalapril, il che indica un basso potenziale di influenza sull'assorbimento di tali farmaci.

Tuttavia, a livello teorico, sono possibili interazioni con farmaci come tetraciclina e doxiciclina. In caso di co-somministrazione, si raccomanda di non assumerli nelle 2 ore precedenti o successive alla somministrazione di Fozzol.

In uno studio a dose singola su volontari sani, la somministrazione combinata con Fozzol ha ridotto del 50% circa la biodisponibilità di ciprofloxacina orale. Si raccomanda di assumere le formulazioni a base di floxacina orale almeno 2 ore prima o 4 ore dopo l'assunzione di Fozzol.

È stato dimostrato che i leganti del fosfato (incluso Fozzol) riducono l'assorbimento di levotiroxina. Pertanto, la terapia ormonale sostitutiva tiroidea non deve essere assunta nelle 2 ore precedenti o successive alla somministrazione di Fozzol e nei pazienti trattati con entrambi i medicinali si raccomanda un monitoraggio più attento dei livelli di TSH.

Il carbonato idrato di lantano non è un substrato del citocromo P450 e non inibisce in maniera significativa l'attività *in vitro* dei principali isoenzimi del citocromo umano P450 quali CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9 o CYP2C19.

22.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono dati adeguati sull'impiego di Fozzol in gravidanza.

Uno studio sui ratti ha evidenziato fetotossicità riproduttiva (ritardo nell'apertura oculare e nella maturazione sessuale) e una riduzione del peso della progenie in seguito alla somministrazione di dosi elevate (vedere paragrafo 5.3). Il potenziale rischio per l'uomo non è noto. L'uso di Foznol non è raccomandato durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se il lantanio venga escreto nel latte materno. L'escrezione del lantanio nel latte non è stata studiata negli animali. Occorre cautela nel decidere se continuare/interrompere l'allattamento o continuare/interrompere la terapia con Foznol tenendo in considerazione il potenziale beneficio dell'allattamento per il bambino e il potenziale beneficio della terapia con Foznol per la madre.

Fertilità

Non sono disponibili dati di fertilità sul carbonato di lantanio nell'uomo. Negli studi tossicologici condotti sui ratti il carbonato di lantanio non ha dimostrato effetti avversi sulla fertilità.

22.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Foznol può provocare capogiri e vertigini, che possono alterare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

22.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse più comunemente riportate, ad eccezione della cefalea e delle reazioni allergiche cutanee, sono di natura gastrointestinale. Possono essere ridotte al minimo assumendo Foznol con cibo e generalmente diminuiscono nel tempo con la somministrazione continuata del medicinale (vedere paragrafo 4.2).

Per la classificazione della frequenza delle reazioni avverse al farmaco è stata utilizzata la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto rara ($< 1/10.000$); non nota (impossibile stimare la frequenza sulla base dei dati disponibili).

Infezioni ed infestazioni	
Non comune	Gastroenterite, laringite
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Non comune	Eosinofilia
Patologie endocrine	
Non comune	Iperparatiroidismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Comune	Ipocalcemia
Non comune	Ipercalcemia, iperglicemia, iperfosfatemia, ipofosfatemia, anoressia, aumento dell'appetito
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune	Cefalea
Non comune	Capogiri, alterazioni del gusto
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Non comune	Vertigini
Patologie gastrointestinali	
Molto comune	Dolore addominale, diarrea, nausea, vomito
Comune	Stipsi, dispepsia, flatulenza
Non comune	Ileo, subileo, occlusione gastrointestinale, sindrome dell'intestino irritabile, esofagite, stomatite, feci liquide, indigestione, disturbi gastrointestinali (non altrimenti specificati), bocca secca, disturbi

	odontoiatrici, eruttazione
Raro	Perforazione intestinale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune	Alopecia, aumento della sudorazione
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Non comune	Artralgia, mialgia, osteoporosi
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune	Astenia, dolore toracico, affaticamento, malessere, edema periferico, dolore, sete
Esami diagnostici	
Non comune	Aumento dei livelli ematici di alluminio, aumento della GGT, aumento delle transaminasi epatiche, aumento della fosfatasi alcalina, perdita di peso

Esperienza post-marketing

Durante l'uso post approvazione di Foznol sono stati segnalati casi di reazioni allergiche cutanee (inclusi eruzioni cutanee, orticaria e prurito) che dimostrano una stretta relazione temporale con la terapia a base di carbonato di lantanio. Nell'ambito di studi clinici le reazioni allergiche cutanee sono risultate molto comuni ($\geq 1/10$) in termini di frequenza sia nel gruppo trattato con Foznol che nel gruppo placebo/principio attivo di confronto.

Sebbene siano stati segnalati altri casi isolati di reazioni avverse, in questa popolazione di pazienti tali reazioni non sono considerate inattese.

Sono state osservate modificazioni transitorie del QT che tuttavia non sono risultate associate a un aumento degli eventi avversi a carico del cuore.

Popolazione pediatrica

La frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini non sono state completamente stabilite. In particolare, esiste incertezza sull'accumulo nelle ossa e sul rischio di ritardo della crescita con il trattamento nei bambini.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco sito web:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

22.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio. La dose giornaliera massima di lantanio somministrata a volontari sani durante studi di fase 1 è stata di 4.718 mg per 3 giorni. Gli eventi avversi, di intensità da lieve a moderata, comprendevano nausea e cefalea.

23. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

23.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci per il trattamento dell'iperkaliemia e dell'iperfosfatemia.
Codice ATC: V03AE03.

Foznol contiene carbonato idrato di lantanio. L'attività del carbonato idrato di lantanio come legante del fosfato è dovuta all'elevata affinità che gli ioni di lantanio, rilasciati dal sale carbonato nell'ambiente acido dello stomaco, presentano per il fosfato assunto con l'alimentazione. Si forma fosfato di lantanio insolubile, che riduce l'assorbimento del fosfato da parte del tratto gastrointestinale.

Sono stati condotti due studi di fase 2 e due studi di fase 3 su un totale di 1.130 pazienti con insufficienza renale cronica sottoposti a emodialisi di mantenimento o CAPD. Tre studi erano controllati verso placebo (1 a dose fissa e 2 con titolazione della dose), mentre uno studio prevedeva l'uso di carbonato di calcio come comparatore attivo. Nel corso di questi studi 1.016 pazienti hanno ricevuto carbonato di lantanio, 267 carbonato di calcio e 176 placebo.

Due studi randomizzati, controllati verso placebo hanno arruolato pazienti dializzati dopo un periodo di washout da una precedente terapia con leganti del fosfato. Dopo la titolazione del carbonato di lantanio per raggiungere un livello di fosfato sierico compreso tra 1,3 e 1,8 mmol/L in uno studio (con dosi fino a 2.250 mg/die), o $\leq 1,8$ mmol/L in un altro studio (con dosi fino a 3.000 mg/die), i pazienti sono stati randomizzati a una terapia di mantenimento con carbonato di lantanio o placebo. In entrambi gli studi, dopo la fase randomizzata, controllata verso placebo, della durata di 4 settimane, nel gruppo placebo la concentrazione sierica di fosfato è aumentata di 0,5–0,6 mmol/L rispetto al gruppo che ha continuato la terapia con carbonato di lantanio. Il 61% dei pazienti trattati con carbonato di lantanio ha mantenuto la risposta terapeutica rispetto al 23% dei pazienti trattati con placebo.

Lo studio con comparatore attivo ha dimostrato che al termine del periodo di titolazione di 5 settimane i livelli sierici di fosfato sono scesi al valore target di 1,8 mmol/L nel 51% dei pazienti trattati con lantanio rispetto al 57% dei pazienti trattati con carbonato di calcio. Alla 25ma settimana la percentuale di pazienti randomizzati che avevano ottenuto il controllo dei livelli sierici di fosfato è risultata simile nei due gruppi di trattamento, pari al 29% per il gruppo trattato con lantanio e al 30% per il gruppo trattato con carbonato di calcio (secondo un approccio dato mancante=fallimento). I livelli sierici medi di fosfato sono diminuiti in misura analoga in entrambi i gruppi di trattamento.

Ulteriori studi di estensione a lungo termine hanno dimostrato che, in seguito alla somministrazione continua di carbonato di lantanio per un periodo di almeno 2 anni, alcuni pazienti continuavano a presentare una riduzione della fosfatemia.

In studi comparativi l'ipercalcemia è stata riscontrata nello 0,4% dei pazienti trattati con Foznol rispetto al 20,2% dei pazienti trattati con leganti del calcio. Le concentrazioni sieriche di PTH possono variare a seconda dei livelli sierici di calcio, fosfato e vitamina D del paziente. Non è stato dimostrato un effetto diretto di Foznol sulle concentrazioni sieriche di PTH.

In studi a lungo termine sulle ossa, dai dati medi è emersa una tendenza all'aumento delle concentrazioni ossee di lantanio nel tempo nella popolazione di controllo, con un aumento della mediana 3 volte superiore al valore basale di 53 $\mu\text{g}/\text{kg}$ a 24 mesi. In pazienti trattati con carbonato di lantanio, durante i primi 12 mesi di trattamento la concentrazione ossea di lantanio è aumentata fino a una mediana di 1.328 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (intervallo: 122- 5.513 $\mu\text{g}/\text{kg}$). La mediana e le concentrazioni nell'intervallo di riferimento a 18 e a 24 mesi sono risultate simili a quelle a 12 mesi. La mediana a 54 mesi è risultata pari a 4.246 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (intervallo: 1.673- 9.792 $\mu\text{g}/\text{kg}$).

Le coppie di biopsie ossee (al basale e a 1 o 2 anni) in pazienti randomizzati a Foznol o carbonato di calcio in uno studio e a Foznol o a una terapia alternativa in un secondo studio, non hanno evidenziato differenze nello sviluppo di difetti di mineralizzazione tra i gruppi.

Popolazione pediatrica

È stato condotto uno studio in aperto per valutare l'efficacia e la sicurezza di Foznol in pazienti iperfosfatemici pediatrici con malattia renale cronica in dialisi. Questo studio non ha raggiunto la dimensione del campione originariamente prevista richiesta per il confronto statistico di non inferiorità verso il carbonato di calcio, quindi è stata eseguita solo un'analisi descrittiva sui dati finali. Tra i 52

pazienti nella popolazione FAS, che sono stati esposti al carbonato di lantanio nelle parti 2b e 3 combinati: 51 sono stati arruolati e 10 hanno interrotto lo studio nella Parte 2b; 42 pazienti sono stati arruolati e 7 hanno interrotto nella Parte 3; l'esposizione totale è stata di 26,4 paziente-anni; e il tempo di osservazione è stato di 36,8 paziente-anni.

Dopo 8 settimane di trattamento con Foznol, il 35% dei soggetti inclusi nella popolazione dell'analisi primaria ha raggiunto i livelli target di fosforo sierico specificati dalla Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) (cioè < 1,94 mmol/L per età < 12 anni; < 1,78 mmol/L per età compresa tra 12 e 18 anni).

In questo studio non sono stati identificati nuovi problemi di sicurezza significativi con il carbonato di lantanio in soggetti pediatrici con malattia renale cronica in dialisi, a cui è stata somministrata una dose giornaliera media di 1.705 mg (mediana 1.500 mg).

23.2 Proprietà farmacocinetiche

Poiché il legame tra il lantanio e il fosforo assunto con il cibo avviene nel lume dello stomaco e dell'intestino tenue superiore, l'efficacia terapeutica di Foznol non dipende dai livelli plasmatici di lantanio.

Il lantanio è presente nell'ambiente. In studi clinici di fase 3 la misurazione dei livelli di base in pazienti con insufficienza renale cronica non trattati con carbonato idrato di lantanio ha evidenziato concentrazioni comprese tra <0,05 e 0,90 ng/mL nel plasma e tra <0,006 e 1,0 µg/g in campioni di biopsie ossee.

Assorbimento

Il carbonato idrato di lantanio presenta una bassa solubilità in acqua (<0,01 mg/mL per un valore di pH pari a 7.5) ed è assorbito in minima parte in seguito a somministrazione orale. Si stima che nell'uomo la biodisponibilità orale assoluta sia <0,002%.

In soggetti sani trattati con dosi orali singole comprese tra 250 e 1.000 mg di lantanio, i valori plasmatici di AUC e C_{max} sono aumentati in funzione della dose, seppur meno che proporzionalmente, coerentemente con l'assorbimento limitato dalla dissoluzione. L'emivita apparente di eliminazione plasmatica in soggetti sani è risultata di 36 ore.

In pazienti dializzati trattati con 1.000 mg di lantanio 3 volte al giorno per 10 giorni la media (± DS) della concentrazione plasmatica massima è stata di 1,06 (± 1,04) ng/mL e l'AUC_{last} media è risultata di 31,1 (± 40,5) ng h/mL. Il monitoraggio regolare dei livelli ematici in 1.707 pazienti dializzati trattati con carbonato idrato di lantanio fino a un massimo di 2 anni non ha evidenziato alcun aumento delle concentrazioni plasmatiche di lantanio nel corso di questo periodo.

Distribuzione

La somministrazione orale ripetuta di carbonato idrato di lantanio non provoca l'accumulo di lantanio nel plasma, né nell'uomo né negli animali. La piccola frazione di lantanio assunto per via orale che viene assorbita si lega in larga misura alle proteine plasmatiche (>99,7%) e negli studi sugli animali è stata osservata un'ampia distribuzione nei tessuti sistemici, in prevalenza nelle ossa, nel fegato e nel tratto gastrointestinale, compresi i linfonodi mesenterici. In studi a lungo termine su animali è stato riscontrato un aumento, di diversi ordini di grandezza, delle concentrazioni di lantanio in vari tessuti, tra cui il tratto gastrointestinale, le ossa e il fegato, rispetto a quelle plasmatiche. In alcuni tessuti, per es. nel fegato, è stato osservato un livello di lantanio allo stato stazionario apparente, mentre i livelli nel tratto gastrointestinale sono aumentati con la durata del trattamento. Le variazioni dei livelli di lantanio nei tessuti dopo l'interruzione del trattamento dipendevano dal tessuto interessato. Una percentuale relativamente elevata di lantanio è rimasta nei tessuti per oltre 6 mesi dopo la cessazione del trattamento (% mediana nelle ossa: ≤100% (ratto) e ≤87% (cane) e nel fegato: ≤6% (ratto) e ≤82% (cane)). In studi a lungo termine su animali trattati con alte dosi orali di carbonato di lantanio non sono

stati osservati effetti avversi associati alla deposizione di lantanio nei tessuti (vedere paragrafo 5.3) (per informazioni sulle variazioni delle concentrazioni di lantanio nelle biopsie ossee di pazienti sottoposti a dialisi renale dopo un anno di trattamento con lantanio vs. leganti del fosfato contenenti calcio vedere paragrafo 5.1).

La C_{max} e l' AUC_{last} medie del lantanio nei bambini (<12 anni) ai quali è stata somministrata una singola dose di 500 mg di carbonato di lantanio erano circa un terzo del valore di quelle negli adolescenti (≥ 12 anni) che hanno ricevuto 1.000 mg di carbonato di lantanio (C_{max} media 0,214 ng/mL vs. 0,646 ng/mL e AUC_{last} media 2,57 ng h/mL vs. 8,31 ng h/mL, rispettivamente).

Metabolismo

Il lantanio non viene metabolizzato.

Non sono stati eseguiti studi su pazienti affetti da insufficienza renale cronica con ridotta funzionalità epatica. In pazienti che presentavano anche disturbi epatici al momento dell'ingresso in studi clinici di fase 3 non sono state osservate evidenze di un aumento dell'esposizione plasmatica al lantanio o di un peggioramento della funzionalità epatica dopo il trattamento con Foznol per periodi fino a 2 anni.

Eliminazione

Nei soggetti sani il lantanio è escreto principalmente nelle feci e solo lo 0,000031% circa di una dose orale viene escreto nelle urine (la clearance renale è di circa 1 mL/min, equivalente a <2% della clearance plasmatica totale).

Negli animali il lantanio somministrato per via endovenosa viene escreto principalmente nelle feci (74% della dose), sia attraverso la bile che per trasferimento diretto attraverso la parete intestinale. L'escrezione renale è una via minore.

23.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, fertilità o genotossicità.

In uno studio di *safety pharmacology* il carbonato idrato di lantanio ha ridotto l'acidità gastrica nel ratto.

Femmine di ratto trattate con dosi elevate di carbonato idrato di lantanio dal 6° giorno di gestazione fino al 20° giorno post-parto non hanno mostrato effetti, mentre sono stati osservati una riduzione del peso della progenie e un ritardo in alcuni marker dello sviluppo (apertura degli occhi e vaginale). In femmine di coniglio trattate con dosi giornaliere elevate di carbonato idrato di lantanio durante la gestazione sono stati osservati tossicità materna con ridotta assunzione di cibo e aumento del peso, oltre a un aumento delle perdite pre e post-impianto e a un calo del peso della progenie.

Il carbonato idrato di lantanio non è risultato cancerogeno né nei topi né nei ratti. Nei topi è stato riscontrato un aumento degli adenomi ghiandolari gastrici nel gruppo trattato con dosi elevate (1.500 mg/kg/die). Si ritiene che la risposta neoplastica nel topo sia correlata a un'esacerbazione delle modificazioni gastriche patologiche spontanee e che abbia scarsa rilevanza clinica.

Studi sugli animali hanno dimostrato che il lantanio si deposita nei tessuti, principalmente nel tratto gastrointestinale, nei linfonodi mesenterici, nel fegato e nelle ossa (vedere paragrafo 5.2). Tuttavia, studi su animali sani protratti fino al decesso non indicano che l'impiego di Foznol possa comportare un rischio per l'uomo. Non sono stati effettuati studi specifici di immunotossicità.

24. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

24.1 Elenco degli eccipienti

Destrati (idrati)
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

24.2 Incompatibilità

Non pertinente.

24.3 Periodo di validità

3 anni.

24.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

24.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi cilindrici bianchi in HDPE contenenti un batuffolo di rayon dotati di tappo a vite in polipropilene con ghiera antimanomissione e chiusura a prova di bambino.

Confezioni

15, 45 compresse. Confezione multipla contenente 90 (6 confezioni da 15) compresse masticabili.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

24.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

25. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 3 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublino 2
Irlanda

26. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Foznol 750 mg compresse masticabili, 15 compresse in flacone HDPE - A.I.C. 037097058

Foznol 750 mg compresse masticabili, 45 compresse in flacone HDPE - A.I.C. 037097072

Foznol 750 mg compresse masticabili, 90 compresse in flacone HDPE - A.I.C. 037097096

27. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 5 aprile 2007

Data del rinnovo più recente: 17/10/2015

28. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1 DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Foznol 1000 mg compresse masticabili.

29. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa masticabile contiene carbonato idrato di lantanio equivalente a 1000 mg di lantanio.

Eccipiente(i) con effetti noti

Le compresse masticabili contengono anche mediamente 2.132 mg di destrati contenenti glucosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

30. FORMA FARMACEUTICA

Compressa masticabile.

Compresse rotonde, 22mm, bianche, piatte, a bordi smussati, con 'S405/1000' inciso su un lato.

31. INFORMAZIONI CLINICHE

31.1 Indicazioni terapeutiche

Foznol è indicato in pazienti adulti come agente legante del fosfato da impiegarsi nel controllo dell'iperfosfatemia in pazienti affetti da insufficienza renale cronica emodializzati o in dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD). Foznol è inoltre indicato in pazienti adulti con insufficienza renale cronica non in dialisi che presentano livelli di fosfatemia $\geq 1,78$ mmol/L per i quali la sola dieta a basso contenuto di fosfato è di per sé insufficiente a controllare i livelli dei fosfati sierici.

31.2 Posologia e modo di somministrazione

Foznol deve essere somministrato per via orale.

Le compresse devono essere completamente masticate e non ingerite intere. Per facilitare la masticazione le compresse si possono frantumare. Laddove è disponibile la polvere orale di Foznol, questa può sostituire le compresse masticabili nei pazienti che hanno difficoltà a masticare le compresse (vedere paragrafo 4.4).

Adulti, inclusi gli anziani (> 65 anni)

Foznol deve essere assunto durante i pasti o immediatamente dopo, con la dose giornaliera suddivisa tra i pasti. I pazienti devono attenersi ai regimi alimentari raccomandati per controllare l'assunzione di fosfato e liquidi. Foznol si presenta sotto forma di compresse masticabili e pertanto non richiede l'assunzione di liquidi addizionali. È necessario monitorare i livelli sierici di fosfato e titolare la dose di Foznol ogni 2-3 settimane fino ad ottenere livelli sierici di fosfato accettabili, effettuando successivamente un monitoraggio regolare.

È stato dimostrato che dosi a partire da 750 mg/die permettono di controllare i livelli sierici di fosfato. La dose massima studiata nell'ambito di studi clinici, in un numero limitato di pazienti, è di 3.750 mg. I pazienti che rispondono alla terapia con lantanio raggiungono normalmente livelli sierici di fosfato accettabili a dosi di 1.500 – 3.000 mg di lantanio al giorno.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Foznol nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Alterazione della funzionalità epatica

Gli effetti dell'alterazione della funzionalità epatica sulla farmacocinetica di Foznol non sono stati valutati. Dato il suo meccanismo d'azione e l'assenza di metabolismo epatico, le dosi nei pazienti con alterazione della funzionalità epatica non devono essere modificate, ma i pazienti devono essere monitorati attentamente (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

31.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipofosfatemia.

31.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Studi sugli animali con Foznol hanno evidenziato la deposizione di lantanio nei tessuti. In 105 biopsie ossee di pazienti trattati con Foznol, alcuni dei quali fino a 4,5 anni, sono stati notati incrementi nei livelli di lantanio nel tempo (vedere paragrafo 5.1). Sono stati segnalati casi di deposizione di lantanio nella mucosa gastrointestinale, soprattutto dopo l'uso prolungato. Non è ancora nota la rilevanza clinica di questo dato.

L'uso di Foznol in studi clinici di durata superiore a 2 anni è attualmente limitato. Tuttavia, in soggetti trattati con Foznol fino a 6 anni non è stata osservata un'alterazione del profilo rischio/beneficio.

Sono stati riferiti casi di occlusione gastrointestinale, ileo, subileo e perforazione gastrointestinale in associazione a lantanio, alcuni dei quali hanno richiesto intervento chirurgico o ricovero ospedaliero (vedere paragrafo 4.8).

Usare cautela in tutti i pazienti predisposti a occlusione gastrointestinale, ileo, subileo e perforazione; ad esempio quelli con alterata anatomia gastrointestinale (ad es. malattia diverticolare, peritonite, anamnesi positiva per intervento chirurgico gastrointestinale, tumore maligno del tratto gastrointestinale e ulcerazione gastrointestinale), disturbi da ipomotilità (ad es. costipazione, gastroparesi diabetica) e in caso di utilizzo con medicinali noti per potenziare questi effetti.

Durante il trattamento con carbonato di lantanio, medici e pazienti devono prestare attenzione ai segni e sintomi di patologie gastrointestinali, in particolare costipazione e dolore/distensione addominale, che possono indicare occlusione intestinale, ileo o subileo.

Il trattamento con carbonato di lantanio deve essere rivalutato nei pazienti che sviluppano costipazione severa o altri segni e sintomi gastrointestinali severi

Negli studi clinici su Foznol non sono stati inclusi pazienti affetti da ulcera peptica acuta, colite ulcerosa, morbo di Crohn od occlusione intestinale.

Le compresse di Foznol devono essere masticate completamente e non ingerite intere (vedere paragrafo 4.2). Sono state segnalate complicanze gastrointestinali gravi associate a compresse di Foznol non masticate o non masticate completamente.

I pazienti con insufficienza renale possono sviluppare ipocalcemia. Foznol non contiene calcio. In questa popolazione di pazienti occorre pertanto monitorare a intervalli regolari la calcemia e somministrare un'eventuale supplementazione.

Il lantanio non è metabolizzato dagli enzimi epatici ma viene con ogni probabilità escreto nella bile. I disturbi che possono risultare in una marcata riduzione del flusso biliare possono essere associati a un progressivo rallentamento dell'eliminazione del lantanio, con un conseguente aumento dei livelli plasmatici e una maggiore deposizione di lantanio nei tessuti (vedere paragrafi 5.2 e 5.3). Poiché il fegato è il principale organo di eliminazione del lantanio assorbito, si raccomanda il monitoraggio della funzionalità epatica mediante appositi test.

In caso di ipofosfemia il trattamento con Foznol deve essere interrotto.

Le radiografie addominali dei pazienti che assumono carbonato di lantanio possono avere un aspetto radiopaco tipico di un mezzo di contrasto.

I pazienti affetti da rari problemi di malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

31.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il carbonato idrato di lantanio può aumentare il pH gastrico. Si raccomanda di non assumere preparati che presentano interazioni note con antiacidi (per es. clorochina, idrossiclorochina e chetoconazolo) nelle 2 ore precedenti o successive alla somministrazione di Foznol.

In soggetti sani la co-somministrazione di citrato non ha influito sull'assorbimento e sulla farmacocinetica del lantanio.

In studi clinici la somministrazione di Foznol non ha alterato i livelli sierici delle vitamine liposolubili A, D, E e K.

Studi su volontari hanno dimostrato che la co-somministrazione di Foznol con digossina, warfarin o metoprololo non determina nell'uomo modificazioni clinicamente rilevanti nel profilo farmacocinetico di tali farmaci.

In un modello sperimentale di succhi gastrici, il carbonato idrato di lantanio non ha formato complessi insolubili con warfarin, digossina, furosemide, fenitoina, metoprololo o enalapril, il che indica un basso potenziale di influenza sull'assorbimento di tali farmaci.

Tuttavia, a livello teorico, sono possibili interazioni con farmaci come tetraciclina e doxiciclina. In caso di co-somministrazione, si raccomanda di non assumerli nelle 2 ore precedenti o successive alla somministrazione di Foznol.

In uno studio a dose singola su volontari sani, la somministrazione combinata con Foznol ha ridotto del 50% circa la biodisponibilità di ciprofloxacina orale. Si raccomanda di assumere le formulazioni a base di floxacina orale almeno 2 ore prima o 4 ore dopo l'assunzione di Foznol.

È stato dimostrato che i leganti del fosfato (incluso Foznol) riducono l'assorbimento di levotiroxina. Pertanto, la terapia ormonale sostitutiva tiroidea non deve essere assunta nelle 2 ore precedenti o successive alla somministrazione di Foznol e nei pazienti trattati con entrambi i medicinali si raccomanda un monitoraggio più attento dei livelli di TSH.

Il carbonato idrato di lantanio non è un substrato del citocromo P450 e non inibisce in maniera significativa l'attività in vitro dei principali isoenzimi del citocromo umano P450 quali CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9 o CYP2C19.

31.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono dati adeguati sull'impiego di Fozzol in gravidanza.

Uno studio sui ratti ha evidenziato fetotossicità riproduttiva (ritardo nell'apertura oculare e nella maturazione sessuale) e una riduzione del peso della progenie in seguito alla somministrazione di dosi elevate (vedere paragrafo 5.3). Il potenziale rischio per l'uomo non è noto. L'uso di Fozzol non è raccomandato durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se il lantanio venga escreto nel latte materno. L'escrezione del lantanio nel latte non è stata studiata negli animali. Occorre cautela nel decidere se continuare/interrompere l'allattamento o continuare/interrompere la terapia con Fozzol tenendo in considerazione il potenziale beneficio dell'allattamento per il bambino e il potenziale beneficio della terapia con Fozzol per la madre.

Fertilità

Non sono disponibili dati di fertilità sul carbonato di lantanio nell'uomo. Negli studi tossicologici condotti sui ratti il carbonato di lantanio non ha dimostrato effetti avversi sulla fertilità.

31.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Fozzol può provocare capogiri e vertigini, che possono alterare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

31.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse più comunemente riportate, ad eccezione della cefalea e delle reazioni allergiche cutanee, sono di natura gastrointestinale. Possono essere ridotte al minimo assumendo Fozzol con cibo e generalmente diminuiscono nel tempo con la somministrazione continuata del medicinale (vedere paragrafo 4.2).

Per la classificazione della frequenza delle reazioni avverse al farmaco è stata utilizzata la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto rara ($< 1/10.000$); non nota (impossibile stimare la frequenza sulla base dei dati disponibili).

Infezioni ed infestazioni	
Non comune	Gastroenterite, laringite
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Non comune	Eosinofilia
Patologie endocrine	
Non comune	Iperparatiroidismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Comune	Ipocalcemia
Non comune	Ipercalcemia, iperglicemia, iperfosfatemia, ipofosfatemia, anoressia, aumento dell'appetito
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune	Cefalea
Non comune	Capogiri, alterazioni del gusto
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Non comune	Vertigini

Patologie gastrointestinali	
Molto comune	Dolore addominale, diarrea, nausea, vomito
Comune	Stipsi, dispepsia, flatulenza
Non comune	Ileo, subileo, occlusione gastrointestinale, sindrome dell'intestino irritabile, esofagite, stomatite, feci liquide, indigestione, disturbi gastrointestinali (non altrimenti specificati), bocca secca, disturbi odontoiatrici, eruttazione
Raro	Perforazione intestinale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune	Alopecia, aumento della sudorazione
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Non comune	Artralgia, mialgia, osteoporosi
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune	Astenia, dolore toracico, affaticamento, malessere, edema periferico, dolore, sete
Esami diagnostici	
Non comune	Aumento dei livelli ematici di alluminio, aumento della GGT, aumento delle transaminasi epatiche, aumento della fosfatasi alcalina, perdita di peso

Esperienza post-marketing

Durante l'uso post approvazione di Foznol sono stati segnalati casi di reazioni allergiche cutanee (inclusi eruzioni cutanee, orticaria e prurito) che dimostrano una stretta relazione temporale con la terapia a base di carbonato di lantanio. Nell'ambito di studi clinici le reazioni allergiche cutanee sono risultate molto comuni ($\geq 1/10$) in termini di frequenza sia nel gruppo trattato con Foznol che nel gruppo placebo/principio attivo di confronto.

Sebbene siano stati segnalati altri casi isolati di reazioni avverse, in questa popolazione di pazienti tali reazioni non sono considerate inattese.

Sono state osservate modificazioni transitorie del QT che tuttavia non sono risultate associate a un aumento degli eventi avversi a carico del cuore.

Popolazione pediatrica

La frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini non sono state completamente stabilite. In particolare, esiste incertezza sull'accumulo nelle ossa e sul rischio di ritardo della crescita con il trattamento nei bambini.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

31.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio. La dose giornaliera massima di lantanio somministrata a volontari sani durante studi di fase 1 è stata di 4.718 mg per 3 giorni. Gli eventi avversi, di intensità da lieve a moderata, comprendevano nausea e cefalea.

32. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

32.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci per il trattamento dell'iperkaliemia e dell'iperfosfatemia.
Codice ATC: V03AE03

Foznol contiene carbonato idrato di lantanio. L'attività del carbonato idrato di lantanio come legante del fosfato è dovuta all'elevata affinità che gli ioni di lantanio, rilasciati dal sale carbonato nell'ambiente acido dello stomaco, presentano per il fosfato assunto con l'alimentazione. Si forma fosfato di lantanio insolubile, che riduce l'assorbimento del fosfato da parte del tratto gastrointestinale.

Sono stati condotti due studi di fase 2 e due studi di fase 3 su un totale di 1.130 pazienti con insufficienza renale cronica sottoposti a emodialisi di mantenimento o CAPD. Tre studi erano controllati verso placebo (1 a dose fissa e 2 con titolazione della dose), mentre uno studio prevedeva l'uso di carbonato di calcio come comparatore attivo. Nel corso di questi studi 1.016 pazienti hanno ricevuto carbonato di lantanio, 267 carbonato di calcio e 176 placebo.

Due studi randomizzati, controllati verso placebo, hanno arruolato pazienti dializzati dopo un periodo di washout da una precedente terapia con leganti del fosfato. Dopo la titolazione del carbonato di lantanio per raggiungere un livello di fosfato sierico compreso tra 1,3 e 1,8 mmol/L in uno studio (con dosi fino a 2.250 mg/die), o $\leq 1,8$ mmol/L in un altro studio (con dosi fino a 3.000 mg/die), i pazienti sono stati randomizzati a una terapia di mantenimento con carbonato di lantanio o placebo. In entrambi gli studi, dopo la fase randomizzata, controllata verso placebo, della durata di 4 settimane, nel gruppo placebo la concentrazione sierica di fosfato è aumentata di 0,5 – 0,6 mmol/L rispetto al gruppo che ha continuato la terapia con carbonato di lantanio. Il 61% dei pazienti trattati con carbonato di lantanio ha mantenuto la risposta terapeutica rispetto al 23% dei pazienti trattati con placebo.

Lo studio con comparatore attivo ha dimostrato che al termine del periodo di titolazione di 5 settimane i livelli sierici di fosfato sono scesi al valore target di 1,8 mmol/L nel 51% dei pazienti trattati con lantanio rispetto al 57% dei pazienti trattati con carbonato di calcio. Alla 25ma settimana la percentuale di pazienti randomizzati che avevano ottenuto il controllo dei livelli sierici di fosfato è risultata simile nei due gruppi di trattamento, pari al 29% per il gruppo trattato con lantanio e al 30% per il gruppo trattato con carbonato di calcio (secondo un approccio dato mancante=fallimento). I livelli sierici medi di fosfato sono diminuiti in misura analoga in entrambi i gruppi di trattamento.

Ulteriori studi di estensione a lungo termine hanno dimostrato che, in seguito alla somministrazione continua di carbonato di lantanio per un periodo di almeno 2 anni, alcuni pazienti continuavano a presentare una riduzione della fosfatemia.

In studi comparativi l'ipercalcemia è stata riscontrata nello 0,4% dei pazienti trattati con Foznol rispetto al 20,2% dei pazienti trattati con leganti del calcio. Le concentrazioni sieriche di PTH possono variare a seconda dei livelli sierici di calcio, fosfato e vitamina D del paziente. Non è stato dimostrato un effetto diretto di Foznol sulle concentrazioni sieriche di PTH.

In studi a lungo termine sulle ossa, dai dati medi è emersa una tendenza all'aumento delle concentrazioni ossee di lantanio nel tempo nella popolazione di controllo, con un aumento della mediana 3 volte superiore al valore basale di 53 $\mu\text{g/kg}$ a 24 mesi. In pazienti trattati con carbonato di lantanio, durante i primi 12 mesi di trattamento la concentrazione ossea di lantanio è aumentata fino a una mediana di 1.328 $\mu\text{g/kg}$ (intervallo: 122- 5.513 $\mu\text{g/kg}$). La mediana e le concentrazioni nell'intervallo di riferimento a 18 e a 24 mesi sono risultate simili a quelle a 12 mesi. La mediana a 54 mesi è risultata pari a 4.246 $\mu\text{g/kg}$ (intervallo: 1.673-9.792 $\mu\text{g/kg}$).

Le coppie di biopsie ossee (al basale e a 1 o 2 anni) in pazienti randomizzati a Foznol o carbonato di calcio in uno studio e a Foznol o a una terapia alternativa in un secondo studio, non hanno evidenziato differenze nello sviluppo di difetti di mineralizzazione tra i gruppi.

Popolazione pediatrica

È stato condotto uno studio in aperto per valutare l'efficacia e la sicurezza di Foznol in pazienti iperfosfatemici pediatrici con malattia renale cronica in dialisi. Questo studio non ha raggiunto la dimensione del campione originariamente prevista richiesta per il confronto statistico di non inferiorità verso il carbonato di calcio, quindi è stata eseguita solo un'analisi descrittiva sui dati finali. Tra i 52 pazienti nella popolazione FAS, che sono stati esposti al carbonato di lantanio nelle parti 2b e 3 combinati: 51 sono stati arruolati e 10 hanno interrotto lo studio nella Parte 2b; 42 pazienti sono stati arruolati e 7 hanno interrotto nella Parte 3; l'esposizione totale è stata di 26,4 paziente-anni; e il tempo di osservazione è stato di 36,8 paziente-anni.

Dopo 8 settimane di trattamento con Foznol, il 35% dei soggetti inclusi nella popolazione dell'analisi primaria ha raggiunto i livelli target di fosforo sierico specificati dalla Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) (cioè < 1,94 mmol/L per età < 12 anni; < 1,78 mmol/L per età compresa tra 12 e 18 anni).

In questo studio non sono stati identificati nuovi problemi di sicurezza significativi con il carbonato di lantanio in soggetti pediatrici con malattia renale cronica in dialisi, a cui è stata somministrata una dose giornaliera media di 1.705 mg (mediana 1.500 mg).

32.2 Proprietà farmacocinetiche

Poiché il legame tra il lantanio e il fosforo assunto con il cibo avviene nel lume dello stomaco e dell'intestino tenue superiore, l'efficacia terapeutica di Foznol non dipende dai livelli plasmatici di lantanio.

Il lantanio è presente nell'ambiente. In studi clinici di fase 3 la misurazione dei livelli di base in pazienti con insufficienza renale cronica non trattati con carbonato idrato di lantanio ha evidenziato concentrazioni comprese tra <0,05 e 0,90 ng/mL nel plasma e tra <0,006 e 1,0 µg/g in campioni di biopsie ossee.

Assorbimento

Il carbonato idrato di lantanio presenta una bassa solubilità in acqua (<0,01 mg/mL per un valore di pH pari a 7,5) ed è assorbito in minima parte in seguito a somministrazione orale. Si stima che nell'uomo la biodisponibilità orale assoluta sia <0,002%.

In soggetti sani trattati con dosi orali singole comprese tra 250 e 1.000 mg di lantanio, i valori plasmatici di AUC e C_{max} sono aumentati in funzione della dose, seppur meno che proporzionalmente, coerentemente con l'assorbimento limitato dalla dissoluzione. L'emivita apparente di eliminazione plasmatica in soggetti sani è risultata di 36 ore.

In pazienti dializzati trattati con 1.000 mg di lantanio 3 volte al giorno per 10 giorni la media (\pm DS) della concentrazione plasmatica massima è stata di 1,06 (\pm 1,04) ng/mL e l'AUC_{last} media è risultata di 31,1 (\pm 40,5) ng h/mL. Il monitoraggio regolare dei livelli ematici in 1.707 pazienti dializzati trattati con carbonato idrato di lantanio fino a un massimo di 2 anni non ha evidenziato alcun aumento delle concentrazioni plasmatiche di lantanio nel corso di questo periodo.

Distribuzione

La somministrazione orale ripetuta di carbonato idrato di lantanio non provoca l'accumulo di lantanio nel plasma, né nell'uomo né negli animali. La piccola frazione di lantanio assunto per via orale che viene assorbita si lega in larga misura alle proteine plasmatiche (>99,7%) e negli studi sugli animali è stata osservata un'ampia distribuzione nei tessuti sistemici, in prevalenza nelle ossa, nel fegato e nel tratto gastrointestinale, compresi i linfonodi mesenterici. In studi a lungo termine su animali è stato

ricontrato un aumento, di diversi ordini di grandezza, delle concentrazioni di lantanio in vari tessuti, tra cui il tratto gastrointestinale, le ossa e il fegato, rispetto a quelle plasmatiche. In alcuni tessuti, (per es. nel fegato), è stato osservato un livello di lantanio allo stato stazionario apparente, mentre i livelli nel tratto gastrointestinale sono aumentati con la durata del trattamento. Le variazioni dei livelli di lantanio nei tessuti dopo l'interruzione del trattamento dipendevano dal tessuto interessato. Una percentuale relativamente elevata di lantanio è rimasta nei tessuti per oltre 6 mesi dopo la cessazione del trattamento (% mediana nelle ossa: $\leq 100\%$ (ratto) e $\leq 87\%$ (cane) e nel fegato: $\leq 6\%$ (ratto) e $\leq 82\%$ (cane)). In studi a lungo termine su animali trattati con alte dosi orali di carbonato di lantanio non sono stati osservati effetti avversi associati alla deposizione di lantanio nei tessuti (vedere paragrafo 5.3) (per informazioni sulle variazioni delle concentrazioni di lantanio nelle biopsie ossee di pazienti sottoposti a dialisi renale dopo un anno di trattamento con lantanio vs. leganti del fosfato contenenti calcio vedere paragrafo 5.1).

La C_{max} e l' AUC_{last} medie del lantanio nei bambini (<12 anni) ai quali è stata somministrata una singola dose di 500 mg di carbonato di lantanio erano circa un terzo del valore di quelle negli adolescenti (≥ 12 anni) che hanno ricevuto 1.000 mg di carbonato di lantanio (C_{max} media 0,214 ng/mL vs. 0,646 ng/mL e AUC_{last} media 2,57 ng h/mL vs. 8,31 ng h/mL, rispettivamente).

Metabolismo

Il lantanio non viene metabolizzato.

Non sono stati eseguiti studi su pazienti affetti da insufficienza renale cronica con ridotta funzionalità epatica. In pazienti che presentavano anche disturbi epatici al momento dell'ingresso in studi clinici di fase 3 non sono state osservate evidenze di un aumento dell'esposizione plasmatica al lantanio o di un peggioramento della funzionalità epatica dopo il trattamento con Foznol per periodi fino a 2 anni.

Eliminazione

Nei soggetti sani il lantanio è escreto principalmente nelle feci e solo lo 0,00031% circa di una dose orale viene escreto nelle urine (la clearance renale è di circa 1 mL/min, equivalente a <2% della clearance plasmatica totale).

Negli animali il lantanio somministrato per via endovenosa viene escreto principalmente nelle feci (74% della dose), sia attraverso la bile che per trasferimento diretto attraverso la parete intestinale. L'escrezione renale è una via minore.

32.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, fertilità o genotossicità.

In uno studio di *safety pharmacology* il carbonato idrato di lantanio ha ridotto l'acidità gastrica nel ratto.

Femmine di ratto trattate con dosi elevate di carbonato idrato di lantanio dal 6° giorno di gestazione fino al 20° giorno post-parto non hanno mostrato effetti, mentre sono stati osservati una riduzione del peso della progenie e un ritardo in alcuni marker dello sviluppo (apertura degli occhi e vaginale). In femmine di coniglio trattate con dosi giornaliere elevate di carbonato idrato di lantanio durante la gestazione sono stati osservati tossicità materna con ridotta assunzione di cibo e aumento del peso, oltre a un aumento delle perdite pre e post-impianto e a un calo del peso della progenie.

Il carbonato idrato di lantanio non è risultato cancerogeno né nei topi né nei ratti. Nei topi è stato riscontrato un aumento degli adenomi ghiandolari gastrici nel gruppo trattato con dosi elevate (1.500 mg/kg/die). Si ritiene che la risposta neoplastica nel topo sia correlata a un'esacerbazione delle modificazioni gastriche patologiche spontanee e che abbia scarsa rilevanza clinica.

Studi sugli animali hanno dimostrato che il lantanio si deposita nei tessuti, principalmente nel tratto gastrointestinale, nei linfonodi mesenterici, nel fegato e nelle ossa (vedere paragrafo 5.2). Tuttavia,

studi su animali sani protratti fino al decesso non indicano che l'impiego di Foznol possa comportare un rischio per l'uomo. Non sono stati effettuati studi specifici di immunotossicità.

33. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

33.1 Elenco degli eccipienti

Destrati (idrati)
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

33.2 Incompatibilità

Non pertinente.

33.3 Periodo di validità

3 anni.

33.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

33.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi cilindrici bianchi in HDPE contenenti un batuffolo di rayon dotati di tappo a vite in polipropilene con ghiera antimanomissione e chiusura a prova di bambino.

Confezioni

10, 15 compresse. Confezione multipla contenente 90 (6 confezioni da 15) compresse masticabili.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

33.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

34. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 3 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublino 2
Irlanda

35. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Foznol 1000 mg compresse masticabili, 10 compresse in flacone HDPE - A.I.C. 037097161
Foznol 1000 mg compresse masticabili, 15 compresse in flacone HDPE - A.I.C. 037097173
Foznol 1000 mg compresse masticabili, 90 compresse in flacone HDPE - A.I.C. 037097209

36. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 5 aprile 2007

Data del rinnovo più recente: 17/10/2015

37. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. DENOMINAZIONE del medicinale

Foznol 750 mg polvere orale.

2. Composizione qualitativa e quantitativa

Ogni bustina contiene 750 mg di lantanio (carbonato idrato di lantanio).

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni bustina contiene inoltre 641,7 mg di destrati contenenti glucosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. Forma farmaceutica

Polvere orale.

Polvere di colore bianco–biancastro.

4. Informazioni cliniche

4.1 Indicazioni terapeutiche

Foznol è indicato in pazienti adulti come agente legante del fosfato da impiegarsi nel controllo dell'iperfosfatemia in pazienti affetti da insufficienza renale cronica emodializzati o in dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD). Foznol è inoltre indicato in pazienti adulti con insufficienza renale cronica non in dialisi che presentano livelli di fosfatemia $\geq 1,78$ mmol/L per i quali la sola dieta a basso contenuto di fosfato è di per sé insufficiente a controllare i livelli dei fosfati sierici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Foznol deve essere somministrato per via orale.

Foznol polvere orale deve essere mescolato con una piccola quantità di cibi morbidi (per es. purea di mele o prodotti simili) e consumato immediatamente (entro 15 minuti). La bustina non deve essere aperta finché non si è pronti a utilizzarla. Una volta miscelato con il cibo, Foznol polvere orale non deve essere conservato per utilizzarlo in futuro. Foznol polvere orale è insolubile e non deve essere disciolto in liquidi per la somministrazione.

Adulti, inclusi gli anziani (>65 anni)

Foznol deve essere assunto durante i pasti o immediatamente dopo, con la dose giornaliera suddivisa tra i pasti. I pazienti devono attenersi ai regimi alimentari raccomandati per controllare l'assunzione di fosfato e liquidi. Foznol si presenta come polvere orale da miscelare con cibi morbidi e pertanto non

richiede l'assunzione di liquidi addizionali. È necessario monitorare i livelli sierici di fosfato e titolare la dose di Foznol ogni 2-3 settimane fino a ottenere livelli sierici di fosfato accettabili, effettuando successivamente un monitoraggio regolare. La titolazione della dose può essere effettuata con Foznol compresse masticabili in quanto questa formulazione è disponibile in diversi dosaggi che permettono piccoli incrementi della dose.

È stato dimostrato che dosi a partire da 750 mg/die permettono di controllare i livelli sierici di fosfato. La dose massima studiata nell'ambito di studi clinici, in un numero limitato di pazienti, è di 3.750 mg. I pazienti che rispondono alla terapia con lantanio raggiungono normalmente livelli sierici di fosfato accettabili a dosi di 1.500 -3.000 mg di lantanio al giorno.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Foznol nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Alterazione della funzionalità epatica

Gli effetti dell'alterazione della funzionalità epatica sulla farmacocinetica di Foznol non sono stati valutati. Dato il suo meccanismo d'azione e l'assenza di metabolismo epatico, le dosi nei pazienti con alterazione della funzionalità epatica non devono essere modificate, ma i pazienti devono essere monitorati attentamente (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipofosfatemia.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Studi sugli animali con Foznol hanno evidenziato la deposizione di lantanio nei tessuti. In 105 biopsie ossee di pazienti trattati con Foznol, alcuni dei quali fino a 4,5 anni, sono stati notati incrementi nei livelli di lantanio nel tempo (vedere paragrafo 5.1). Sono stati segnalati casi di deposizione di lantanio nella mucosa gastrointestinale, soprattutto dopo l'uso prolungato. Non è ancora nota la rilevanza clinica di questo dato.

L'uso di Foznol in studi clinici di durata superiore a 2 anni è attualmente limitato. Tuttavia, in soggetti trattati con Foznol fino a 6 anni non è stata osservata un'alterazione del profilo rischio/beneficio.

Sono stati riferiti casi di occlusione gastrointestinale, ileo, subileo e perforazione gastrointestinale in associazione a lantanio, alcuni dei quali hanno richiesto intervento chirurgico o ricovero ospedaliero (vedere paragrafo 4.8).

Usare cautela in tutti i pazienti predisposti a occlusione gastrointestinale, ileo, subileo e perforazione; ad esempio quelli con alterata anatomia gastrointestinale (ad es. malattia diverticolare, peritonite, anamnesi positiva per intervento chirurgico gastrointestinale, tumore maligno del tratto gastrointestinale e ulcerazione gastrointestinale), disturbi da ipomotilità (ad es. costipazione, gastroparesi diabetica) e in caso di utilizzo con medicinali noti per potenziare questi effetti.

Durante il trattamento con carbonato di lantanio, medici e pazienti devono prestare attenzione ai segni e sintomi di patologie gastrointestinali, in particolare costipazione e dolore/distensione addominale, che possono indicare occlusione intestinale, ileo o subileo.

Il trattamento con carbonato di lantanio deve essere rivalutato nei pazienti che sviluppano costipazione severa o altri segni e sintomi gastrointestinali severi.

Negli studi clinici su Foznol non sono stati inclusi pazienti affetti da ulcera peptica acuta, colite ulcerosa, morbo di Crohn od occlusione intestinale.

I pazienti con insufficienza renale possono sviluppare ipocalcemia. Foznol non contiene calcio. In questa popolazione di pazienti occorre pertanto monitorare a intervalli regolari la calcemia e somministrare un'eventuale supplementazione.

Il lantanio non è metabolizzato dagli enzimi epatici, ma viene con ogni probabilità escreto nella bile. I disturbi che possono risultare in una marcata riduzione del flusso biliare possono essere associati a un progressivo rallentamento dell'eliminazione del lantanio, con un conseguente aumento dei livelli plasmatici e una maggiore deposizione di lantanio nei tessuti (vedere paragrafi 5.2 e 5.3). Poiché il fegato è il principale organo di eliminazione del lantanio assorbito, si raccomanda il monitoraggio della funzionalità epatica mediante appositi test.

In caso di ipofosfatemia il trattamento con Foznol deve essere interrotto.

Le radiografie addominali dei pazienti che assumono carbonato di lantanio possono avere un aspetto radiopaco tipico di un mezzo di contrasto.

I pazienti affetti da rari problemi di malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il carbonato idrato di lantanio può aumentare il pH gastrico. Si raccomanda di non assumere preparati che presentano interazioni note con antiacidi (per es. clorochina, idrossiclorochina e ketoconazolo) nelle 2 ore precedenti o successive alla somministrazione di Foznol.

In soggetti sani la co-somministrazione di citrato non ha influito sull'assorbimento e sulla farmacocinetica del lantanio.

In studi clinici la somministrazione di Foznol non ha alterato i livelli sierici delle vitamine liposolubili A, D, E e K.

Studi su volontari hanno dimostrato che la co-somministrazione di Foznol con digossina, warfarin o metoprololo non determina nell'uomo modificazioni clinicamente rilevanti nel profilo farmacocinetico di tali farmaci.

In un modello sperimentale di succhi gastrici, il carbonato idrato di lantanio non ha formato complessi insolubili con warfarin, digossina, furosemide, fenitoina, metoprololo o enalapril, il che indica un basso potenziale di influenza sull'assorbimento di tali farmaci.

Tuttavia, a livello teorico, sono possibili interazioni con farmaci come tetraciclina e doxiciclina. In caso di co-somministrazione, si raccomanda di non assumerli nelle 2 ore precedenti o successive alla somministrazione di Foznol.

In uno studio a dose singola su volontari sani, la somministrazione combinata con Foznol ha ridotto del 50% circa la biodisponibilità di ciprofloxacina orale. Si raccomanda di assumere le formulazioni a base di floxacina orale almeno 2 ore prima o 4 ore dopo l'assunzione di Foznol.

È stato dimostrato che i leganti del fosfato (incluso Foznol) riducono l'assorbimento di levotiroxina. Pertanto, la terapia ormonale sostitutiva tiroidea non deve essere assunta nelle 2 ore precedenti o

successive alla somministrazione di Fozzol e nei pazienti trattati con entrambi i medicinali si raccomanda un monitoraggio più attento dei livelli di TSH.

Il carbonato idrato di lantanio non è un substrato del citocromo P450 e non inibisce in maniera significativa l'attività in vitro dei principali isoenzimi del citocromo umano P450 quali CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9 o CYP2C19.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono dati adeguati sull'impiego di Fozzol in gravidanza.

Uno studio sui ratti ha evidenziato fetotossicità riproduttiva (ritardo nell'apertura oculare e nella maturazione sessuale) e una riduzione del peso della progenie in seguito alla somministrazione di dosi elevate (vedere paragrafo 5.3). Il potenziale rischio per l'uomo non è noto. L'uso di Fozzol non è raccomandato durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se il lantanio venga escreto nel latte materno. L'escrezione del lantanio nel latte non è stata studiata negli animali. Occorre cautela nel decidere se continuare/interrompere l'allattamento o continuare/interrompere la terapia con Fozzol tenendo in considerazione il potenziale beneficio dell'allattamento per il bambino e il potenziale beneficio della terapia con Fozzol per la madre.

Fertilità

Non sono disponibili dati di fertilità sul carbonato di lantanio nell'uomo. Negli studi tossicologici condotti sui ratti il carbonato di lantanio non ha dimostrato effetti avversi sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Fozzol può provocare capogiri e vertigini, che possono alterare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La sicurezza della terapia con carbonato di lantanio è stata oggetto di una serie di studi clinici. Le reazioni avverse più comunemente riportate, ad eccezione della cefalea e delle reazioni allergiche cutanee, sono di natura gastrointestinale. Possono essere ridotte al minimo assumendo Fozzol con cibo e generalmente diminuiscono nel tempo con la somministrazione continuata del medicinale (vedere paragrafo 4.2).

Per la classificazione della frequenza delle reazioni avverse al farmaco è stata utilizzata la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto rara ($< 1/10.000$); non nota (impossibile stimare la frequenza sulla base dei dati disponibili).

Infezioni ed infestazioni	
Non comune	Gastroenterite, laringite
Patologie del sistema emolinfopoietico	

Non comune	Eosinofilia
Patologie endocrine	
Non comune	Iperparatiroidismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Comune	Ipocalcemia
Non comune	Ipercalcemia, iperglicemia, iperfosfatemia, ipofosfatemia, anoressia, aumento dell'appetito
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune	Cefalea
Non comune	Capogiri, alterazioni del gusto
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Non comune	Vertigini
Patologie gastrointestinali*	
Molto comune	Dolore addominale, diarrea, nausea, vomito
Comune	Stipsi, dispepsia, flatulenza
Non comune	Ileo, subileo, occlusione gastrointestinale, sindrome dell'intestino irritabile, esofagite, stomatite, feci liquide, indigestione, disturbi gastrointestinali (non altrimenti specificati), bocca secca, disturbi odontoiatrici, eruttazione
Raro	Perforazione intestinale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune	Alopecia, aumento della sudorazione
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Non comune	Artralgia, mialgia, osteoporosi
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune	Astenia, dolore toracico, affaticamento, malessere, edema periferico, dolore, sete
Esami diagnostici	
Non comune	Aumento dei livelli ematici di alluminio, aumento

	della GGT, aumento delle transaminasi epatiche, aumento della fosfatasi alcalina, perdita di peso
--	---

*In uno studio clinico su soggetti sani l'incidenza degli eventi avversi gastrointestinali è risultata superiore in seguito alla somministrazione di Foznol polvere orale (13 soggetti, 18,3%) rispetto a Foznol compresse masticabili (4 soggetti, 6,6%).

Esperienza post-marketing

Durante l'uso post-approvazione di Foznol sono stati segnalati casi di reazioni allergiche cutanee (inclusi eruzioni cutanee, orticaria e prurito) che dimostrano una stretta relazione temporale con la terapia a base di carbonato di lantanio. Nell'ambito di studi clinici le reazioni allergiche cutanee sono risultate molto comuni ($\geq 1/10$) in termini di frequenza sia nel gruppo trattato con Foznol che nel gruppo placebo/principio attivo di confronto.

Sebbene siano stati segnalati altri casi isolati di reazioni avverse, in questa popolazione di pazienti tali reazioni non sono considerate inattese.

Sono state osservate modificazioni transitorie del QT che tuttavia non sono risultate associate a un aumento degli eventi avversi a carico del cuore.

Popolazione pediatrica

La frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini non sono state completamente stabilite. In particolare, esiste incertezza sull'accumulo nelle ossa e sul rischio di ritardo della crescita con il trattamento nei bambini.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio. La dose giornaliera massima di lantanio somministrata a volontari sani durante studi di fase 1 è stata di 4.718 mg per 3 giorni. Gli eventi avversi, di intensità da lieve a moderata, comprendevano nausea e cefalea.

5. Proprietà farmacologiche

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci per il trattamento dell'iperkaliemia e dell'iperfosfatemia.

Codice ATC: V03AE03.

Foznol contiene carbonato idrato di lantanio. L'attività del carbonato idrato di lantanio come legante del fosfato è dovuta all'elevata affinità che gli ioni di lantanio, rilasciati dal sale carbonato nell'ambiente acido dello stomaco, presentano per il fosfato assunto con l'alimentazione. Si forma fosfato di lantanio insolubile, che riduce l'assorbimento del fosfato da parte del tratto gastrointestinale.

In soggetti sani trattati con Foznol polvere orale o compresse masticabili tre volte al giorno per 3 giorni, sulla base dell'escrezione urinaria del fosfato è risultato che Foznol polvere orale e Foznol compresse orali sono equivalenti sotto il profilo farmacodinamico.

Informazioni dagli studi condotti su Fozzol compresse masticabili

Sono stati condotti due studi di fase 2 e due studi di fase 3 su un totale di 1.130 pazienti con insufficienza renale cronica sottoposti a emodialisi di mantenimento o CAPD. Tre studi erano controllati verso placebo (1 a dose fissa e 2 con titolazione della dose), mentre uno studio prevedeva l'uso di carbonato di calcio come comparatore attivo. Nel corso di questi studi 1.016 pazienti hanno ricevuto carbonato di lantanio, 267 carbonato di calcio e 176 placebo.

Due studi randomizzati, controllati verso placebo, hanno arruolato pazienti dializzati dopo un periodo di washout da una precedente terapia con leganti del fosfato. Dopo la titolazione del carbonato di lantanio per raggiungere un livello di fosfato sierico compreso tra 1,3 e 1,8 mmol/L in uno studio (con dosi fino a 2.250 mg/die) o $\leq 1,8$ mmol/L in un altro studio (con dosi fino a 3.000 mg/die), i pazienti sono stati randomizzati a una terapia di mantenimento con carbonato di lantanio o placebo. In entrambi gli studi, dopo la fase randomizzata, controllata verso placebo, della durata di 4 settimane, nel gruppo placebo la concentrazione sierica di fosfato è aumentata di 0,5-0,6 mmol/L rispetto al gruppo che ha continuato la terapia con carbonato di lantanio. Il 61% dei pazienti trattati con carbonato di lantanio ha mantenuto la risposta terapeutica rispetto al 23% dei pazienti trattati con placebo.

Lo studio con comparatore attivo ha dimostrato che al termine del periodo di titolazione di 5 settimane i livelli sierici di fosfato sono scesi al valore target di 1,8 mmol/L nel 51% dei pazienti trattati con lantanio rispetto al 57% dei pazienti trattati con carbonato di calcio. Alla 25ma settimana la percentuale di pazienti randomizzati che avevano ottenuto il controllo dei livelli sierici di fosfato è risultata simile nei due gruppi di trattamento, pari al 29% per il gruppo trattato con lantanio e al 30% per il gruppo trattato con carbonato di calcio (secondo un approccio dato mancante=fallimento). I livelli sierici medi di fosfato sono diminuiti in misura analoga in entrambi i gruppi di trattamento.

Ulteriori studi di estensione a lungo termine hanno dimostrato che, in seguito alla somministrazione continua di carbonato di lantanio per un periodo di almeno 2 anni, alcuni pazienti continuavano a presentare una riduzione della fosfatemia.

In studi comparativi l'ipercalcemia è stata riscontrata nello 0,4% dei pazienti trattati con Fozzol rispetto al 20,2% dei pazienti trattati con leganti del calcio. Le concentrazioni sieriche di PTH possono variare a seconda dei livelli sierici di calcio, fosfato e vitamina D del paziente. Non è stato dimostrato un effetto diretto di Fozzol sulle concentrazioni sieriche di PTH.

In studi a lungo termine sulle ossa, dai dati medi è emersa una tendenza all'aumento delle concentrazioni ossee di lantanio nel tempo nella popolazione di controllo, con un aumento della mediana 3 volte superiore al valore basale di 53 $\mu\text{g}/\text{kg}$ a 24 mesi. In pazienti trattati con carbonato di lantanio, durante i primi 12 mesi di trattamento la concentrazione ossea di lantanio è aumentata fino a una mediana di 1.328 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (intervallo: 122- 5.513 $\mu\text{g}/\text{kg}$). La mediana e le concentrazioni nell'intervallo di riferimento a 18 e a 24 mesi sono risultate simili a quelle a 12 mesi. La mediana a 54 mesi è risultata pari a 4.246 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (intervallo: 1.673-9.792 $\mu\text{g}/\text{kg}$).

Le coppie di biopsie ossee (al basale e a 1 o 2 anni) in pazienti randomizzati a Fozzol o carbonato di calcio in uno studio e a Fozzol o a una terapia alternativa in un secondo studio, non hanno evidenziato differenze nello sviluppo di difetti di mineralizzazione tra i gruppi.

Popolazione pediatrica

È stato condotto uno studio in aperto per valutare l'efficacia e la sicurezza di Fozzol in pazienti iperfosfatemici pediatrici con malattia renale cronica in dialisi. Questo studio non ha raggiunto la dimensione del campione originariamente prevista richiesta per il confronto statistico di non inferiorità verso il carbonato di calcio, quindi è stata eseguita solo un'analisi descrittiva sui dati finali. Tra i 52 pazienti nella popolazione FAS, che sono stati esposti al carbonato di lantanio nelle parti 2b e 3 combinati: 51 sono stati arruolati e 10 hanno interrotto lo studio nella Parte 2b; 42 pazienti sono stati

arruolati e 7 hanno interrotto nella Parte 3; l'esposizione totale è stata di 26,4 paziente-anni; e il tempo di osservazione è stato di 36,8 paziente-anni.

Dopo 8 settimane di trattamento con Foznol, il 35% dei soggetti inclusi nella popolazione dell'analisi primaria ha raggiunto i livelli target di fosforo sierico specificati dalla Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) (cioè < 1,94 mmol/L per età < 12 anni; < 1,78 mmol/L per età compresa tra 12 e 18 anni).

In questo studio non sono stati identificati nuovi problemi di sicurezza significativi con il carbonato di lantanio in soggetti pediatrici con malattia renale cronica in dialisi, a cui è stata somministrata una dose giornaliera media di 1.705 mg (mediana 1.500 mg).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Poiché il legame tra il lantanio e il fosforo assunto con il cibo avviene nel lume dello stomaco e dell'intestino tenue superiore, l'efficacia terapeutica di Foznol non dipende dai livelli plasmatici di lantanio.

Il lantanio è presente nell'ambiente. In studi clinici di fase 3 la misurazione dei livelli di base in pazienti con insufficienza renale cronica non trattati con carbonato idrato di lantanio ha evidenziato concentrazioni comprese tra <0,05 e 0,90 ng/mL nel plasma e tra <0,006 e 1,0 µg/g in campioni di biopsie ossee.

Assorbimento

In soggetti sani trattati con Foznol polvere orale o compresse masticabili 3 volte al giorno per 3 giorni l'esposizione sistemica al lantanio (in base ai valori di AUC_{0-48} e C_{max}) è risultata del 30% circa superiore e più variabile in seguito alla somministrazione della polvere orale rispetto alle compresse masticabili. Il confronto con i dati relativi a Foznol compresse masticabili (vedere sotto) indica che l'esposizione sistemica relativa alla polvere orale è ancora compatibile con una biodisponibilità assoluta <0,002%.

Nei bambini e negli adolescenti iperfosfatemici con malattia renale cronica sottoposti a dialisi trattati con polvere orale al mattino dopo la colazione, il lantanio è stato assorbito lentamente con un t_{max} raggiunto tipicamente entro 3-8 ore dalla somministrazione, ma raggiunto anche in ritardo a 12-24 ore dopo una singola dose. Il profilo farmacocinetico del lantanio nei pazienti pediatrici ha mostrato un'elevata variabilità con un coefficiente di variazione (CV) per la C_{max} e l' AUC del lantanio superiore al 100%. Non è stato possibile stimare il $t_{1/2}$ del lantanio in tutti i soggetti, ma il $t_{1/2}$ medio era di circa 19 ore (intervallo da 5 a 35 ore).

Informazioni dagli studi condotti su Foznol compresse masticabili

Il carbonato idrato di lantanio presenta una bassa solubilità in acqua (<0,01 mg/mL per un valore di pH pari a 7.5) ed è assorbito in minima parte in seguito a somministrazione orale. Si stima che nell'uomo la biodisponibilità orale assoluta sia <0,002%.

In soggetti sani trattati con dosi orali singole comprese tra 250 e 1.000 mg di lantanio, i valori plasmatici di AUC e C_{max} sono aumentati in funzione della dose, seppur meno che proporzionalmente, coerentemente con l'assorbimento limitato dalla dissoluzione. L'emivita apparente di eliminazione plasmatica in soggetti sani è risultata di 36 ore.

In pazienti dializzati trattati con 1.000 mg di lantanio 3 volte al giorno per 10 giorni la media (\pm DS) della concentrazione plasmatica massima è stata di 1,06 (\pm 1,04) ng/mL e l' AUC_{last} media è risultata di 31,1 (\pm 40,5) ng h/mL. Il monitoraggio regolare dei livelli ematici in 1.707 pazienti dializzati trattati

con carbonato idrato di lantanio fino a un massimo di 2 anni non ha evidenziato alcun aumento delle concentrazioni plasmatiche di lantanio nel corso di questo periodo.

Distribuzione

La somministrazione orale ripetuta di carbonato idrato di lantanio non provoca l'accumulo di lantanio nel plasma, né nell'uomo né negli animali. La piccola frazione di lantanio assunto per via orale che viene assorbita si lega in larga misura alle proteine plasmatiche (>99,7%) e negli studi sugli animali è stata osservata un'ampia distribuzione nei tessuti sistemici, in prevalenza nelle ossa, nel fegato e nel tratto gastrointestinale, compresi i linfonodi mesenterici. In studi a lungo termine su animali è stato riscontrato un aumento, di diversi ordini di grandezza, delle concentrazioni di lantanio in vari tessuti, tra cui il tratto gastrointestinale, le ossa e il fegato, rispetto a quelle plasmatiche. In alcuni tessuti, (per es. nel fegato), è stato osservato un livello di lantanio allo stato stazionario apparente, mentre i livelli nel tratto gastrointestinale sono aumentati con la durata del trattamento. Le variazioni dei livelli di lantanio nei tessuti dopo l'interruzione del trattamento dipendevano dal tessuto interessato. Una percentuale relativamente elevata di lantanio è rimasta nei tessuti per oltre 6 mesi dopo la cessazione del trattamento (% mediana nelle ossa: $\leq 100\%$ (ratto) e $\leq 87\%$ (cane) e nel fegato: $\leq 6\%$ (ratto) e $\leq 82\%$ (cane)). In studi a lungo termine su animali trattati con alte dosi orali di carbonato di lantanio non sono stati osservati effetti avversi associati alla deposizione di lantanio nei tessuti (vedere paragrafo 5.3) (per informazioni sulle variazioni delle concentrazioni di lantanio nelle biopsie ossee di pazienti sottoposti a dialisi renale dopo un anno di trattamento con lantanio vs. leganti del fosfato contenenti calcio vedere paragrafo 5.1).

La C_{max} e l' AUC_{last} medie del lantanio nei bambini (<12 anni) ai quali è stata somministrata una singola dose di 500 mg di carbonato di lantanio erano circa un terzo del valore di quelle negli adolescenti (≥ 12 anni) che hanno ricevuto 1.000 mg di carbonato di lantanio (C_{max} media 0,214 ng/mL vs. 0,646 ng/mL e AUC_{last} media 2,57 ng h/mL vs. 8,31 ng h/mL, rispettivamente).

Metabolismo

Il lantanio non viene metabolizzato.

Non sono stati eseguiti studi su pazienti affetti da insufficienza renale cronica con ridotta funzionalità epatica. In pazienti che presentavano anche disturbi epatici al momento dell'ingresso in studi clinici di fase 3 non sono state osservate evidenze di un aumento dell'esposizione plasmatica al lantanio o di un peggioramento della funzionalità epatica dopo il trattamento con Foznol per periodi fino a 2 anni.

Eliminazione

Nei soggetti sani il lantanio è escreto principalmente nelle feci e solo lo 0,000031% circa di una dose orale viene escreto nelle urine (la clearance renale è di circa 1 mL/min, equivalente a <2% della clearance plasmatica totale).

Negli animali il lantanio somministrato per via endovenosa viene escreto principalmente nelle feci (74% della dose), sia attraverso la bile che per trasferimento diretto attraverso la parete intestinale. L'escrezione renale è una via minore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, fertilità o genotossicità.

In uno studio di *safety pharmacology* il carbonato idrato di lantanio ha ridotto l'acidità gastrica nel ratto.

Femmine di ratto trattate con dosi elevate di carbonato idrato di lantanio dal 6° giorno di gestazione fino al 20° giorno post-parto non hanno mostrato effetti, mentre sono stati osservati una riduzione del peso della progenie e un ritardo in alcuni marker dello sviluppo (apertura degli occhi e vaginale). In femmine di coniglio trattate con dosi giornaliere elevate di carbonato idrato di lantanio durante la

gestazione sono stati osservati tossicità materna con ridotta assunzione di cibo e aumento del peso, oltre a un aumento delle perdite pre- e post-impianto e a un calo del peso della progenie.

Il carbonato idrato di lantanio non è risultato cancerogeno né nei topi né nei ratti. Nei topi è stato riscontrato un aumento degli adenomi ghiandolari gastrici nel gruppo trattato con dosi elevate (1.500 mg/kg/die). Si ritiene che la risposta neoplastica nel topo sia correlata a un'esacerbazione delle modificazioni gastriche patologiche spontanee e che abbia scarsa rilevanza clinica.

Studi sugli animali hanno dimostrato che il lantanio si deposita nei tessuti, principalmente nel tratto gastrointestinale, nei linfonodi mesenterici, nel fegato e nelle ossa (vedere paragrafo 5.2). Tuttavia, studi su animali sani protratti fino al decesso non indicano che l'impiego di Foznol possa comportare un rischio per l'uomo. Non sono stati effettuati studi specifici di immunotossicità.

6. Informazioni farmaceutiche

6.1 Elenco degli eccipienti

Destrati (idrati)
Silice colloidale anidra

Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bustine di polietilentereftalato/alluminio/polietilene laminato contenenti 2,1 g di polvere orale.

Confezione: 90 bustine (l'imballaggio esterno contiene 9 scatole da 10 bustine).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 3 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublino 2
Irlanda

8. Numero(i) dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Foznol 750 mg polvere orale, 90 bustine in PET/AL/PE - A.I.C. 037097223

9. Data della prima autorizzazione/ Rinnovo dell'autorizzazione

Data della prima autorizzazione: 07-Marzo-2012

Data del rinnovo più recente: 17/10/2015

10. Data di revisione del testo

riassunto delle caratteristiche del prodotto

1. denominazione del medicinale

Foznol 1000 mg polvere orale.

2. Composizione qualitativa e quantitativa

Ogni bustina contiene 1000 mg di lantanio (carbonato idrato di lantanio).

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni bustina contiene inoltre 855,6 mg di destrati contenenti glucosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. Forma farmaceutica

Polvere orale.

Polvere di colore bianco–biancastro.

4. Informazioni cliniche

4.1 Indicazioni terapeutiche

Foznol è indicato in pazienti adulti come agente legante del fosfato da impiegarsi nel controllo dell'iperfosfatemia in pazienti affetti da insufficienza renale cronica emodializzati o in dialisi peritoneale ambulatoriale continua (CAPD). Foznol è inoltre indicato in pazienti adulti con insufficienza renale cronica non in dialisi che presentano livelli di fosfatemia $\geq 1,78$ mmol/L per i quali la sola dieta a basso contenuto di fosfato è di per sé insufficiente a controllare i livelli dei fosfati sierici.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Foznol deve essere somministrato per via orale.

Foznol polvere orale deve essere mescolato con una piccola quantità di cibi morbidi (per es. purea di mele o prodotti simili) e consumato immediatamente (entro 15 minuti). La bustina non deve essere aperta finché non si è pronti a utilizzarla. Una volta miscelato con il cibo, Foznol polvere orale non deve essere conservato per utilizzarlo in futuro. Foznol polvere orale è insolubile e non deve essere disciolto in liquidi per la somministrazione.

Adulti, inclusi gli anziani (>65 anni)

Foznol deve essere assunto durante i pasti o immediatamente dopo, con la dose giornaliera suddivisa tra i pasti. I pazienti devono attenersi ai regimi alimentari raccomandati per controllare l'assunzione di fosfato e liquidi. Foznol si presenta come polvere orale da miscelare con cibi morbidi e pertanto non richiede l'assunzione di liquidi addizionali. È necessario monitorare i livelli sierici di fosfato e titolare la dose di Foznol ogni 2-3 settimane fino a ottenere livelli sierici di fosfato accettabili, effettuando successivamente un monitoraggio regolare. La titolazione della dose può essere effettuata con Foznol compresse masticabili in quanto questa formulazione è disponibile in diversi dosaggi che permettono piccoli incrementi della dose.

È stato dimostrato che dosi a partire da 750 mg/die permettono di controllare i livelli sierici di fosfato. La dose massima studiata nell'ambito di studi clinici, in un numero limitato di pazienti, è di 3.750 mg. I pazienti che rispondono alla terapia con lantanio raggiungono normalmente livelli sierici di fosfato accettabili a dosi di 1.500-3.000 mg di lantanio al giorno.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Foznol nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state stabilite (vedere paragrafi 4.8 e 5.1). I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Alterazione della funzionalità epatica

Gli effetti dell'alterazione della funzionalità epatica sulla farmacocinetica di Foznol non sono stati valutati. Dato il suo meccanismo d'azione e l'assenza di metabolismo epatico, le dosi nei pazienti con alterazione della funzionalità epatica non devono essere modificate, ma i pazienti devono essere monitorati attentamente (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipfosfatemia.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Studi sugli animali con Foznol hanno evidenziato la deposizione di lantanio nei tessuti. In 105 biopsie ossee di pazienti trattati con Foznol, alcuni dei quali fino a 4,5 anni, sono stati notati incrementi nei livelli di lantanio nel tempo (vedere paragrafo 5.1). Sono stati segnalati casi di deposizione di lantanio nella mucosa gastrointestinale, soprattutto dopo l'uso prolungato. Non è ancora nota la rilevanza clinica di questo dato.

L'uso di Foznol in studi clinici di durata superiore a 2 anni è attualmente limitato. Tuttavia, in soggetti trattati con Foznol fino a 6 anni non è stata osservata un'alterazione del profilo rischio/beneficio.

Sono stati riferiti casi di occlusione gastrointestinale, ileo, subileo e perforazione gastrointestinale in associazione a lantanio, alcuni dei quali hanno richiesto intervento chirurgico o ricovero ospedaliero (vedere paragrafo 4.8).

Usare cautela in tutti i pazienti predisposti a occlusione gastrointestinale, ileo, subileo e perforazione; ad esempio quelli con alterata anatomia gastrointestinale (ad es. malattia diverticolare, peritonite, anamnesi positiva per intervento chirurgico gastrointestinale, tumore maligno del tratto gastrointestinale e ulcerazione gastrointestinale), disturbi da ipomotilità (ad es. costipazione, gastroparesi diabetica) e in caso di utilizzo con medicinali noti per potenziare questi effetti.

Durante il trattamento con carbonato di lantanio, medici e pazienti devono prestare attenzione ai segni e sintomi di patologie gastrointestinali, in particolare costipazione e dolore/distensione addominale, che possono indicare occlusione intestinale, ileo o subileo.

Il trattamento con carbonato di lantanio deve essere rivalutato nei pazienti che sviluppano costipazione severa o altri segni e sintomi gastrointestinali severi.

Negli studi clinici su Foznol non sono stati inclusi pazienti affetti da ulcera peptica acuta, colite ulcerosa, morbo di Crohn od occlusione intestinale.

I pazienti con insufficienza renale possono sviluppare ipocalcemia. Foznol non contiene calcio. In questa popolazione di pazienti occorre pertanto monitorare a intervalli regolari la calcemia e somministrare un'eventuale supplementazione.

Il lantano non è metabolizzato dagli enzimi epatici, ma viene con ogni probabilità escreto nella bile. I disturbi che possono risultare in una marcata riduzione del flusso biliare possono essere associati a un progressivo rallentamento dell'eliminazione del lantano, con un conseguente aumento dei livelli plasmatici e una maggiore deposizione di lantano nei tessuti (vedere paragrafi 5.2 e 5.3). Poiché il fegato è il principale organo di eliminazione del lantano assorbito, si raccomanda il monitoraggio della funzionalità epatica mediante appositi test.

In caso di ipofosfemia il trattamento con Fozzol deve essere interrotto.

Le radiografie addominali dei pazienti che assumono carbonato di lantano possono avere un aspetto radiopaco tipico di un mezzo di contrasto.

I pazienti affetti da rari problemi di malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Il carbonato idrato di lantano può aumentare il pH gastrico. Si raccomanda di non assumere preparati che presentano interazioni note con antiacidi (per es. cloroquina, idrossicloroquina e ketoconazolo) nelle 2 ore precedenti o successive alla somministrazione di Fozzol.

In soggetti sani la co-somministrazione di citrato non ha influito sull'assorbimento e sulla farmacocinetica del lantano.

In studi clinici la somministrazione di Fozzol non ha alterato i livelli sierici delle vitamine liposolubili A, D, E e K.

Studi su volontari hanno dimostrato che la co-somministrazione di Fozzol con digossina, warfarin o metoprololo non determina nell'uomo modificazioni clinicamente rilevanti nel profilo farmacocinetico di tali farmaci.

In un modello sperimentale di succhi gastrici, il carbonato idrato di lantano non ha formato complessi insolubili con warfarin, digossina, furosemide, fenitoina, metoprololo o enalapril, il che indica un basso potenziale di influenza sull'assorbimento di tali farmaci.

Tuttavia, a livello teorico, sono possibili interazioni con farmaci come tetraciclina e doxiciclina. In caso di co-somministrazione, si raccomanda di non assumerli nelle 2 ore precedenti o successive alla somministrazione di Fozzol.

In uno studio a dose singola su volontari sani, la somministrazione combinata con Fozzol ha ridotto del 50% circa la biodisponibilità di ciprofloxacina orale. Si raccomanda di assumere le formulazioni a base di floxacina orale almeno 2 ore prima o 4 ore dopo l'assunzione di Fozzol.

È stato dimostrato che i leganti del fosfato (incluso Fozzol) riducono l'assorbimento di levotiroxina. Pertanto, la terapia ormonale sostitutiva tiroidea non deve essere assunta nelle 2 ore precedenti o successive alla somministrazione di Fozzol e nei pazienti trattati con entrambi i medicinali si raccomanda un monitoraggio più attento dei livelli di TSH.

Il carbonato idrato di lantano non è un substrato del citocromo P450 e non inibisce in maniera significativa l'attività in vitro dei principali isoenzimi del citocromo umano P450 quali CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9 o CYP2C19.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono dati adeguati sull'impiego di Foznol in gravidanza.

Uno studio sui ratti ha evidenziato fetotossicità riproduttiva (ritardo nell'apertura oculare e nella maturazione sessuale) e una riduzione del peso della progenie in seguito alla somministrazione di dosi elevate (vedere paragrafo 5.3). Il potenziale rischio per l'uomo non è noto. L'uso di Foznol non è raccomandato durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se il lantanio venga escreto nel latte materno. L'escrezione del lantanio nel latte non è stata studiata negli animali. Occorre cautela nel decidere se continuare/interrompere l'allattamento o continuare/interrompere la terapia con Foznol tenendo in considerazione il potenziale beneficio dell'allattamento per il bambino e il potenziale beneficio della terapia con Foznol per la madre.

Fertilità

Non sono disponibili dati di fertilità sul carbonato di lantanio nell'uomo. Negli studi tossicologici condotti sui ratti il carbonato di lantanio non ha dimostrato effetti avversi sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Foznol può provocare capogiri e vertigini, che possono alterare la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

La sicurezza della terapia con carbonato di lantanio è stata oggetto di una serie di studi clinici. Le reazioni avverse più comunemente riportate, ad eccezione della cefalea e delle reazioni allergiche cutanee, sono di natura gastrointestinale. Possono essere ridotte al minimo assumendo Foznol con cibo e generalmente diminuiscono nel tempo con la somministrazione continuata del medicinale (vedere paragrafo 4.2).

Per la classificazione della frequenza delle reazioni avverse al farmaco è stata utilizzata la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); rara (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto rara ($< 1/10.000$); non nota (impossibile stimare la frequenza sulla base dei dati disponibili).

Infezioni ed infestazioni	
Non comune	Gastroenterite, laringite
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Non comune	Eosinofilia
Patologie endocrine	
Non comune	Iperparatiroidismo
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Comune	Ipocalcemia

Non comune	Ipercalcemia, iperglicemia, iperfosfatemia, ipofosfatemia, anoressia, aumento dell'appetito
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune	Cefalea
Non comune	Capogiri, alterazioni del gusto
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Non comune	Vertigini
Patologie gastrointestinali*	
Molto comune	Dolore addominale, diarrea, nausea, vomito
Comune	Stipsi, dispepsia, flatulenza
Non comune	Ileo, subileo, occlusione gastrointestinale, sindrome dell'intestino irritabile, esofagite, stomatite, feci liquide, indigestione, disturbi gastrointestinali (non altrimenti specificati), bocca secca, disturbi odontoiatrici, eruttazione
Raro	Perforazione intestinale
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune	Alopecia, aumento della sudorazione
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Non comune	Artralgia, mialgia, osteoporosi
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune	Astenia, dolore toracico, affaticamento, malessere, edema periferico, dolore, sete
Esami diagnostici	
Non comune	Aumento dei livelli ematici di alluminio, aumento della GGT, aumento delle transaminasi epatiche, aumento della fosfatasi alcalina, perdita di peso

*In uno studio clinico su soggetti sani l'incidenza degli eventi avversi gastrointestinali è risultata superiore in seguito alla somministrazione di Foznol polvere orale (13 soggetti, 18,3%) rispetto a Foznol compresse masticabili (4 soggetti, 6,6%).

Esperienza post-marketing

Durante l'uso post-approvazione di Foznol sono stati segnalati casi di reazioni allergiche cutanee (inclusi eruzioni cutanee, orticaria e prurito) che dimostrano una stretta relazione temporale con la terapia a base di carbonato di lantanio. Nell'ambito di studi clinici le reazioni allergiche cutanee sono risultate molto comuni ($\geq 1/10$) in termini di frequenza sia nel gruppo trattato con Foznol che nel gruppo placebo/principio attivo di confronto.

Sebbene siano stati segnalati altri casi isolati di reazioni avverse, in questa popolazione di pazienti tali reazioni non sono considerate inattese.

Sono state osservate modificazioni transitorie del QT che tuttavia non sono risultate associate a un aumento degli eventi avversi a carico del cuore.

Popolazione pediatrica

La frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse nei bambini non sono state completamente stabilite. In particolare, esiste incertezza sull'accumulo nelle ossa e sul rischio di ritardo della crescita con il trattamento nei bambini.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione dell'Agenzia Italiana del Farmaco sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio. La dose giornaliera massima di lantanio somministrata a volontari sani durante studi di fase 1 è stata di 4.718 mg per 3 giorni. Gli eventi avversi, di intensità da lieve a moderata, comprendevano nausea e cefalea.

5. Proprietà farmacologiche

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci per il trattamento dell'iperkaliemia e dell'iperfosfatemia.
Codice ATC: V03AE03.

Foznol contiene carbonato idrato di lantanio. L'attività del carbonato idrato di lantanio come legante del fosfato è dovuta all'elevata affinità che gli ioni di lantanio, rilasciati dal sale carbonato nell'ambiente acido dello stomaco, presentano per il fosfato assunto con l'alimentazione. Si forma fosfato di lantanio insolubile, che riduce l'assorbimento del fosfato da parte del tratto gastrointestinale.

In soggetti sani trattati con Foznol polvere orale o compresse masticabili tre volte al giorno per 3 giorni, sulla base dell'escrezione urinaria del fosfato è risultato che Foznol polvere orale e Foznol compresse orali sono equivalenti sotto il profilo farmacodinamico.

Informazioni dagli studi condotti su Foznol compresse masticabili

Sono stati condotti due studi di fase 2 e due studi di fase 3 su un totale di 1.130 pazienti con insufficienza renale cronica sottoposti a emodialisi di mantenimento o CAPD. Tre studi erano controllati verso placebo (1 a dose fissa e 2 con titolazione della dose), mentre uno studio prevedeva l'uso di carbonato di calcio come comparatore attivo. Nel corso di questi studi 1.016 pazienti hanno ricevuto carbonato di lantanio, 267 carbonato di calcio e 176 placebo.

Due studi randomizzati, controllati verso placebo, hanno arruolato pazienti dializzati dopo un periodo di washout da una precedente terapia con leganti del fosfato. Dopo la titolazione del carbonato di

lantanio per raggiungere un livello di fosfato sierico compreso tra 1,3 e 1,8 mmol/L in uno studio (con dosi fino a 2.250 mg/die) o $\leq 1,8$ mmol/L in un altro studio (con dosi fino a 3.000 mg/die), i pazienti sono stati randomizzati a una terapia di mantenimento con carbonato di lantanio o placebo. In entrambi gli studi, dopo la fase randomizzata, controllata verso placebo, della durata di 4 settimane, nel gruppo placebo la concentrazione sierica di fosfato è aumentata di 0,5-0,6 mmol/L rispetto al gruppo che ha continuato la terapia con carbonato di lantanio. Il 61% dei pazienti trattati con carbonato di lantanio ha mantenuto la risposta terapeutica rispetto al 23% dei pazienti trattati con placebo.

Lo studio con comparatore attivo ha dimostrato che al termine del periodo di titolazione di 5 settimane i livelli sierici di fosfato sono scesi al valore target di 1,8 mmol/L nel 51% dei pazienti trattati con lantanio rispetto al 57% dei pazienti trattati con carbonato di calcio. Alla 25ma settimana la percentuale di pazienti randomizzati che avevano ottenuto il controllo dei livelli sierici di fosfato è risultata simile nei due gruppi di trattamento, pari al 29% per il gruppo trattato con lantanio e al 30% per il gruppo trattato con carbonato di calcio (secondo un approccio dato mancante=fallimento). I livelli sierici medi di fosfato sono diminuiti in misura analoga in entrambi i gruppi di trattamento.

Ulteriori studi di estensione a lungo termine hanno dimostrato che, in seguito alla somministrazione continua di carbonato di lantanio per un periodo di almeno 2 anni, alcuni pazienti continuavano a presentare una riduzione della fosfatemia.

In studi comparativi l'ipercalcemia è stata riscontrata nello 0,4% dei pazienti trattati con Foznol rispetto al 20,2% dei pazienti trattati con leganti del calcio. Le concentrazioni sieriche di PTH possono variare a seconda dei livelli sierici di calcio, fosfato e vitamina D del paziente. Non è stato dimostrato un effetto diretto di Foznol sulle concentrazioni sieriche di PTH.

In studi a lungo termine sulle ossa, dai dati medi è emersa una tendenza all'aumento delle concentrazioni ossee di lantanio nel tempo nella popolazione di controllo, con un aumento della mediana 3 volte superiore al valore basale di 53 $\mu\text{g/kg}$ a 24 mesi. In pazienti trattati con carbonato di lantanio, durante i primi 12 mesi di trattamento la concentrazione ossea di lantanio è aumentata fino a una mediana di 1.328 $\mu\text{g/kg}$ (intervallo: 122- 5.513 $\mu\text{g/kg}$). La mediana e le concentrazioni nell'intervallo di riferimento a 18 e a 24 mesi sono risultate simili a quelle a 12 mesi. La mediana a 54 mesi è risultata pari a 4.246 $\mu\text{g/kg}$ (intervallo: 1.673-9.792 $\mu\text{g/kg}$).

Le coppie di biopsie ossee (al basale e a 1 o 2 anni) in pazienti randomizzati a Foznol o carbonato di calcio in uno studio e a Foznol o a una terapia alternativa in un secondo studio, non hanno evidenziato differenze nello sviluppo di difetti di mineralizzazione tra i gruppi.

Popolazione pediatrica

È stato condotto uno studio in aperto per valutare l'efficacia e la sicurezza di Foznol in pazienti iperfosfatemici pediatrici con malattia renale cronica in dialisi. Questo studio non ha raggiunto la dimensione del campione originariamente prevista richiesta per il confronto statistico di non inferiorità verso il carbonato di calcio, quindi è stata eseguita solo un'analisi descrittiva sui dati finali. Tra i 52 pazienti nella popolazione FAS, che sono stati esposti al carbonato di lantanio nelle parti 2b e 3 combinati: 51 sono stati arruolati e 10 hanno interrotto lo studio nella Parte 2b; 42 pazienti sono stati arruolati e 7 hanno interrotto nella Parte 3; l'esposizione totale è stata di 26,4 paziente-anni; e il tempo di osservazione è stato di 36,8 paziente-anni.

Dopo 8 settimane di trattamento con Foznol, il 35% dei soggetti inclusi nella popolazione dell'analisi primaria ha raggiunto i livelli target di fosforo sierico specificato dalla Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) (cioè $< 1,94$ mmol/L per età < 12 anni; $< 1,78$ mmol/L per età compresa tra 12 e 18 anni).

In questo studio non sono stati identificati nuovi problemi di sicurezza significativi con il carbonato di lantanio in soggetti pediatrici con malattia renale cronica in dialisi, a cui è stata somministrata una dose giornaliera media di 1.705 mg (mediana 1.500 mg).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Poiché il legame tra il lantanio e il fosforo assunto con il cibo avviene nel lume dello stomaco e dell'intestino tenue superiore, l'efficacia terapeutica di Foznol non dipende dai livelli plasmatici di lantanio.

Il lantanio è presente nell'ambiente. In studi clinici di fase 3 la misurazione dei livelli di base in pazienti con insufficienza renale cronica non trattati con carbonato idrato di lantanio ha evidenziato concentrazioni comprese tra <0,05 e 0,90 ng/mL nel plasma e tra <0,006 e 1,0 µg/g in campioni di biopsie ossee.

Assorbimento

In soggetti sani trattati con Foznol polvere orale o compresse masticabili 3 volte al giorno per 3 giorni l'esposizione sistemica al lantanio (in base ai valori di AUC_{0-48} e C_{max}) è risultata del 30% circa superiore e più variabile in seguito alla somministrazione della polvere orale rispetto alle compresse masticabili. Il confronto con i dati relativi a Foznol compresse masticabili (vedere sotto) indica che l'esposizione sistemica relativa alla polvere orale è ancora compatibile con una biodisponibilità assoluta <0,002%.

Nei bambini e negli adolescenti iperfosfatemici con malattia renale cronica sottoposti a dialisi trattati con polvere orale al mattino dopo la colazione, il lantanio è stato assorbito lentamente con un t_{max} raggiunto tipicamente entro 3-8 ore dalla somministrazione, ma raggiunto anche in ritardo a 12-24 ore dopo una singola dose. Il profilo farmacocinetico del lantanio nei pazienti pediatrici ha mostrato un'elevata variabilità con un coefficiente di variazione (CV) per la C_{max} e l' AUC del lantanio superiore al 100%. Non è stato possibile stimare il $t_{1/2}$ del lantanio in tutti i soggetti, ma il $t_{1/2}$ medio era di circa 19 ore (intervallo da 5 a 35 ore).

Informazioni dagli studi condotti su Foznol compresse masticabili

Il carbonato idrato di lantanio presenta una bassa solubilità in acqua (<0,01 mg/mL per un valore di pH pari a 7.5) ed è assorbito in minima parte in seguito a somministrazione orale. Si stima che nell'uomo la biodisponibilità orale assoluta sia <0,002%.

In soggetti sani trattati con dosi orali singole comprese tra 250 e 1.000 mg di lantanio, i valori plasmatici di AUC e C_{max} sono aumentati in funzione della dose, seppur meno che proporzionalmente, coerentemente con l'assorbimento limitato dalla dissoluzione. L'emivita apparente di eliminazione plasmatica in soggetti sani è risultata di 36 ore.

In pazienti dializzati trattati con 1.000 mg di lantanio 3 volte al giorno per 10 giorni la media (\pm DS) della concentrazione plasmatica massima è stata di 1,06 (\pm 1,04) ng/mL e l' AUC_{last} media è risultata di 31,1 (\pm 40,5) ng h/mL. Il monitoraggio regolare dei livelli ematici in 1.707 pazienti dializzati trattati con carbonato idrato di lantanio fino a un massimo di 2 anni non ha evidenziato alcun aumento delle concentrazioni plasmatiche di lantanio nel corso di questo periodo.

Distribuzione

La somministrazione orale ripetuta di carbonato idrato di lantanio non provoca l'accumulo di lantanio nel plasma, né nell'uomo né negli animali. La piccola frazione di lantanio assunto per via orale che viene assorbita si lega in larga misura alle proteine plasmatiche (>99,7%) e negli studi sugli animali è stata osservata un'ampia distribuzione nei tessuti sistemici, in prevalenza nelle ossa, nel fegato e nel tratto gastrointestinale, compresi i linfonodi mesenterici. In studi a lungo termine su animali è stato riscontrato un aumento, di diversi ordini di grandezza, delle concentrazioni di lantanio in vari tessuti, tra cui il tratto gastrointestinale, le ossa e il fegato, rispetto a quelle plasmatiche. In alcuni tessuti, per es. nel fegato, è stato osservato un livello di lantanio allo stato stazionario apparente, mentre i livelli nel tratto gastrointestinale sono aumentati con la durata del trattamento. Le variazioni dei livelli di lantanio nei tessuti dopo l'interruzione del trattamento dipendevano dal tessuto interessato. Una percentuale relativamente elevata di lantanio è rimasta nei tessuti per oltre 6 mesi dopo la cessazione

del trattamento (% mediana nelle ossa: $\leq 100\%$ (ratto) e $\leq 87\%$ (cane) e nel fegato: $\leq 6\%$ (ratto) e $\leq 82\%$ (cane)). In studi a lungo termine su animali trattati con alte dosi orali di carbonato di lantanio non sono stati osservati effetti avversi associati alla deposizione di lantanio nei tessuti (vedere paragrafo 5.3) (per informazioni sulle variazioni delle concentrazioni di lantanio nelle biopsie ossee di pazienti sottoposti a dialisi renale dopo un anno di trattamento con lantanio vs. leganti del fosfato contenenti calcio vedere paragrafo 5.1).

La C_{\max} e l' AUC_{last} medie del lantanio nei bambini (<12 anni) ai quali è stata somministrata una singola dose di 500 mg di carbonato di lantanio erano circa un terzo del valore di quelle negli adolescenti (≥ 12 anni) che hanno ricevuto 1.000 mg di carbonato di lantanio (C_{\max} media 0,214 ng/mL vs. 0,646 ng/mL e AUC_{last} media 2,57 ng h/mL vs. 8,31 ng h/mL, rispettivamente).

Metabolismo

Il lantanio non viene metabolizzato.

Non sono stati eseguiti studi su pazienti affetti da insufficienza renale cronica con ridotta funzionalità epatica. In pazienti che presentavano anche disturbi epatici al momento dell'ingresso in studi clinici di fase 3 non sono state osservate evidenze di un aumento dell'esposizione plasmatica al lantanio o di un peggioramento della funzionalità epatica dopo il trattamento con Foznol per periodi fino a 2 anni.

Eliminazione

Nei soggetti sani il lantanio è escreto principalmente nelle feci e solo lo 0,000031% circa di una dose orale viene escreto nelle urine (la clearance renale è di circa 1 mL/min, equivalente a <2% della clearance plasmatica totale).

Negli animali il lantanio somministrato per via endovenosa viene escreto principalmente nelle feci (74% della dose), sia attraverso la bile che per trasferimento diretto attraverso la parete intestinale. L'escrezione renale è una via minore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, fertilità o genotossicità.

In uno studio di *safety pharmacology* il carbonato idrato di lantanio ha ridotto l'acidità gastrica nel ratto.

Femmine di ratto trattate con dosi elevate di carbonato idrato di lantanio dal 6° giorno di gestazione fino al 20° giorno post-parto non hanno mostrato effetti, mentre sono stati osservati una riduzione del peso della progenie e un ritardo in alcuni marker dello sviluppo (apertura degli occhi e vaginale). In femmine di coniglio trattate con dosi giornaliere elevate di carbonato idrato di lantanio durante la gestazione sono stati osservati tossicità materna con ridotta assunzione di cibo e aumento del peso, oltre a un aumento delle perdite pre- e post-impianto e a un calo del peso della progenie.

Il carbonato idrato di lantanio non è risultato cancerogeno né nei topi né nei ratti. Nei topi è stato riscontrato un aumento degli adenomi ghiandolari gastrici nel gruppo trattato con dosi elevate (1.500 mg/kg/die). Si ritiene che la risposta neoplastica nel topo sia correlata a un'esacerbazione delle modificazioni gastriche patologiche spontanee e che abbia scarsa rilevanza clinica.

Studi sugli animali hanno dimostrato che il lantanio si deposita nei tessuti, principalmente nel tratto gastrointestinale, nei linfonodi mesenterici, nel fegato e nelle ossa (vedere paragrafo 5.2). Tuttavia, studi su animali sani protratti fino al decesso non indicano che l'impiego di Foznol possa comportare un rischio per l'uomo. Non sono stati effettuati studi specifici di immunotossicità.

6. Informazioni farmaceutiche

6.1 Elenco degli eccipienti

Destrati (idrati)
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bustine di polietilentereftalato/alluminio/polietilene laminato contenenti 2,8 g di polvere orale.

Confezione: 90 bustine (l'imballaggio esterno contiene 9 scatole da 10 bustine).

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 3 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublino 2
Irlanda

8. Numero(i) dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Foznol 1000 mg polvere orale, 90 bustine in PET/AL/PE – A.I.C. 037097235

9. Data della prima autorizzazione/ Rinnovo dell'autorizzazione

Data della prima autorizzazione: 07-Marzo-2012

Data del rinnovo più recente: 17/10/2015

10. Data di revisione del testo