1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lanthan Mylan 500 mg Kautabletten
Lanthan Mylan 750 mg Kautabletten
Lanthan Mylan 1000 mg Kautabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Kautablette enthält 500 mg Lanthan (als Lanthan(III)-carbonat 8 H_2O).
Jede Kautablette enthält 750 mg Lanthan (als Lanthan(III)-carbonat 8 H_2O).
Jede Kautablette enthält 1000 mg Lanthan (als Lanthan(III)-carbonat 8 H_2O).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Kautablette.

500 mg Kautabletten:
Weiße bis cremefarbene, runde, flache, an den Kanten abgeschrägte Tablette, mit der Prägung „M“ auf der einen Seite der Tablette und „LC“ über „500“ auf der anderen Seite. Jede Tablette hat einen Durchmesser von ungefähr 15 mm.

750 mg Kautabletten:
Weiße bis cremefarbene, runde, flache, an den Kanten abgeschrägte Tablette, mit der Prägung „M“ auf der einen Seite der Tablette und „LC“ über „750“ auf der anderen Seite. Jede Tablette hat einen Durchmesser von ungefähr 17 mm.

1000 mg Kautabletten:
Weiße bis cremefarbene, runde, flache, an den Kanten abgeschrägte Tablette, mit der Prägung „M“ auf der einen Seite der Tablette und „LC“ über „1000“ auf der anderen Seite. Jede Tablette hat einen Durchmesser von ungefähr 19 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Lanthan Mylan wird angewendet bei erwachsenen Patienten als phosphatbindendes Mittel zur Kontrolle einer Hyperphosphatämie bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, die eine Hämodialysebehandlung oder eine kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse (CAPD) erhalten. Lanthan Mylan ist außerdem indiziert bei nicht-dialysepflichtigen, erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung mit einem Serumphosphatspiegel ≥ 1,78 mmol/l, bei denen eine phosphatarme Ernährung allein nicht ausreichend ist, um den Serumphosphatspiegel zu kontrollieren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Lanthan Mylan ist ein Arzneimittel zum Einnehmen.

Die Tabletten müssen vollständig zerkaut werden. Nicht als Ganzes schlucken. Die Tabletten können zerkleinert werden, um das Kauen zu erleichtern.
Für Patienten, die Probleme mit dem Kauen der Tabletten haben, stehen andere Darreichungsformen auf dem Markt zur Verfügung.

Erwachsene, einschließlich älterer Patienten (> 65 Jahre)
Lanthan Mylan muss zusammen mit oder unmittelbar nach einer Mahlzeit eingenommen werden. Die Tagesdosis ist auf die einzelnen Mahlzeiten aufzuteilen. Zur Kontrolle der Phosphat- und Flüssigkeitsaufnahme müssen die Patienten die empfohlenen Ernährungsvorschriften einhalten. Lanthan Mylan wird in Form von Kautabletten angeboten, sodass keine zusätzliche Flüssigkeitsaufnahme erforderlich ist.
Die Serumphosphatspiegel müssen überwacht werden und die Dosis Lanthancarbonat wird alle 2 bis 3 Wochen angepasst, bis akzeptable Serumphosphatspiegel erreicht sind. Anschließend ist eine regelmäßige Kontrolle der Phosphatspiegel erforderlich.

Mit Dosierungen von 750 mg täglich wurde eine Kontrolle der Serumphosphatspiegel nachgewiesen. Die im Rahmen klinischer Studien untersuchte Maximaldosis beträgt 3750 mg (bei einer begrenzten Probandenanzahl). Patienten, die auf eine Therapie mit Lanthan ansprechen, erreichen in der Regel mit 1500 - 3000 mg Lanthan pro Tag akzeptable Serumphosphatspiegel.

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lanthan Mylan bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1). Zurzeit vorliegende Daten sind in den Abschnitten 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Leberinsuffizienz
Es gibt keine Untersuchungen zu den Auswirkungen von Leberinsuffizienz auf die Pharmakokinetik von Lanthan Mylan. Aufgrund seines Wirkungsmechanismus und des fehlenden Lebermetabolismus sollten die Dosen bei Patienten mit Leberinsuffizienz nicht modifiziert werden. Stattdessen ist eine sorgfältige Überwachung der Patienten angezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Hypophosphatämie
Darmobstruktion

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Tierexperimentelle Untersuchungen mit Lanthan haben gezeigt, dass Lanthan sich im Gewebe ablagern kann. Bei 105 Knochenbiopsien von mit Lanthan behandelten Patienten (bei Einigen betrug die Behandlungsdauer bis zu 4,5 Jahre) wurden mit der Zeit steigende Lanthanspiegel festgestellt (siehe Abschnitt 5.1). Es wurden, zumeist nach Langzeitanwendung, Fälle von Ablagerungen von Lanthan in der gastrointestinalen Mukosa berichtet. Ablagerungen von Lanthan in der gastroduodenalen Mukosa wurden in endoskopischen Untersuchungen als weißliche Läsionen unterschiedlicher Form und Größe nachgewiesen. Darüber hinaus wurden im Zusammenhang mit Lanthanablagerungen verschiedene pathologische Veränderungen der Magen- und Duodenalschleimhaut beobachtet, z. B. chronische oder aktive Entzündung, Atrophie der Magendrüsen, regenerative Veränderungen, foveoläre Hyperplasie, intestinale Metaplasie und Neoplasie.

In klinischen Studien mit einer Dauer von mehr als 2 Jahren ist Lanthancarbonat bisher nur in begrenztem Maße angewendet worden. Bei einer bis zu 6 Jahre dauernden Behandlung mit Lanthancarbonat zeigten sich bei den Patienten jedoch keine Veränderungen des Risiko-Nutzen-Profils.

Es liegen Fallberichte über gastrointestinale Obstruktion, Ileus, Subileus und gastrointestinale Perforation im Zusammenhang mit Lanthan vor; in einigen Fällen war eine chirurgische oder stationäre Behandlung erforderlich (siehe Abschnitt 4.8).

Die Behandlung bei Patienten mit einer Prädisposition zu gastrointestinaler Obstruktion, Ileus, Subileus und gastrointestinaler Perforation, so zum Beispiel bei Patienten mit veränderten anatomischen Verhältnissen im Gastrointestinaltrakt (z. B. Divertikulose, Peritonitis, anamnestisch bekannte gastrointestinale Operation, gastrointestinale Krebserkrankung und gastrointestinale Ulzeration), Hypomotilitätsstörungen (z. B. Obstipation, diabetische Gastroparese) sowie die Anwendung in Kombination mit Medikamenten, die diese Auswirkungen bekanntermaßen verstärken, sollte nur nach sorgfältiger Abwägung erfolgen. Bei Patienten mit anhaltender Darmobstruktion ist die Behandlung mit Lanthan kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Während der Behandlung jedes Patienten mit Lanthancarbonat sollten sowohl Ärzte als auch Patienten fortlaufend auf frühe Anzeichen und Symptome gastrointestinaler Störungen achten, insbesondere auf Obstipation und abdominale Schmerzen/Distension, was auf einen Darmverschluss, Ileus oder auf Subileus hindeuten kann.

Das Beenden der Behandlung mit Lanthancarbonat wird empfohlen, wenn bei Patienten starke Obstipation oder eine andere schwere gastrointestinale Symptomatik auftritt, unabhängig von prädisponierenden Bedingungen.

In die klinischen Studien mit Lanthancarbonat wurden keine Patienten mit akuten Magengeschwüren, Colitis ulcerosa, Morbus Crohn oder Darmverschluss aufgenommen.

Lanthan Mylan Tabletten müssen vollständig zerkaut werden und dürfen nicht als Ganzes geschluckt werden (siehe Abschnitt 4.2). Im Zusammenhang mit unzerkauten oder unvollständig zerkauten Lanthan Mylan Tabletten liegen Meldungen über schwerwiegende gastrointestinale Komplikationen vor.

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz kann sich eine Hypokalziämie entwickeln. Lanthan Mylan enthält kein Calcium. Bei dieser Patientenpopulation wird deshalb eine Kontrolle der Serumcalciumspiegel in regelmäßigen Zeitintervallen und eventuell die Gabe einer angemessenen Ergänzung empfohlen.

Lanthan wird nicht von Leberenzymen metabolisiert, sondern höchstwahrscheinlich über die Galle ausgeschieden. Erkrankungen, die zu einer deutlichen Abnahme des Gallenflusses führen, sind möglicherweise mit einer stufenweise langsameren Ausscheidung von Lanthan assoziiert. Dies kann höhere Plasmaspiegel und vermehrte Gewebeablagerung von Lanthan zur Folge haben (siehe Abschnitte 5.2 und 5.3). Da absorbiertes Lanthan hauptsächlich über die Leber ausgeschieden wird, wird eine Überwachung der Leberfunktionswerte empfohlen.

Beim Auftreten einer Hypophosphatämie sollte Lanthan Mylan abgesetzt werden.

Bei Patienten, die Lanthan Mylan einnehmen, können Röntgenaufnahmen des Abdomens röntgendicht erscheinen, wie dies bei der Anwendung von bildgebenden Substanzen typisch ist.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Lanthancarbonat-Hydrat kann den pH-Wert des Magens erhöhen. Bei Einnahme von Substanzen mit bekannten Wechselwirkungen mit Antazida (z. B. Chloroquin, Hydroxychloroquin und Ketoconazol) wird deshalb empfohlen, einen Zeitraum von 2 Stunden vor und nach der Anwendung von Lanthan Mylan einzuhalten.

Bei gesunden Probanden hat die gleichzeitige Verabreichung eines Citrats keinen Einfluss auf die Resorption und die Pharmakokinetik von Lanthan.

Die Serumspiegel der fettlöslichen Vitamine A, D, E und K wurden durch die Verabreichung von Lanthancarbonat in klinischen Studien nicht beeinflusst.

Studien an freiwilligen Probanden haben gezeigt, dass die gleichzeitige Verabreichung von Lanthancarbonat mit Digoxin, Warfarin oder Metoprolol zu keinen klinisch relevanten Veränderungen des pharmakokinetischen Profils dieser Arzneimittel führt.

In künstlichem Magensaft bildete Lanthancarbonat-Hydrat keine unlöslichen Komplexe mit Warfarin, Digoxin, Furosemid, Phenytoin, Metoprolol oder Enalapril, was auf ein geringes Potenzial zur Beeinflussung der Resorption dieser Arzneimittel hinweist.

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln wie Tetrazyklin und Doxyzyklin sind theoretisch möglich. Bei gleichzeitiger Anwendung dieser Substanzen wird deshalb empfohlen, einen Zeitraum von mindestens 2 Stunden vor und nach der Einnahme von Lanthan Mylan einzuhalten.

In einer Einzeldosisstudie mit gesunden Freiwilligen reduzierte sich die Bioverfügbarkeit von oralem Ciprofloxacin um etwa 50 % bei gleichzeitiger Anwendung mit Lanthancarbonat. Es wird empfohlen, orale Floxacin-Formulierungen mindestens 2 Stunden vor oder frühestens 4 Stunden nach Lanthan Mylan einzunehmen.

Es wurde gezeigt, dass Phosphatbinder (einschließlich Lanthancarbonat) die Resorption von Levothyroxin verringern. Daher sollte zwischen der Dosisgabe von Lanthan Mylan und einer Schilddrüsenhormon-Ersatztherapie mindestens 2 Stunden gewartet werden, und bei Patienten, die beide Arzneimittelprodukte erhalten, wird eine engmaschigere Überwachung der TSH-Spiegel empfohlen.

Wie *In-vitro*-Studien gezeigt haben, ist Lanthancarbonat-Hydrat kein Substrat für Zytochrom P450 und bewirkt keine signifikante Hemmung der Wirkungen der maßgeblichen humanen Zytochrom-P 450-Isoenzyme CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9 oder CYP2C19.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Bisher liegen keine hinreichenden Erfahrungen mit der Anwendung von Lanthancarbonat bei Schwangeren vor.
Eine an Ratten durchgeführte Studie hat eine Reproduktionsfetotoxizität sowie ein vermindertes Gewicht der Jungtiere nach hohen Dosen ergeben (verzögertes Öffnen der Augen und verzögerte geschlechtliche Reifung) (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.
Die Anwendung von Lanthan Mylan während der Schwangerschaft wird nicht empfohlen.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Lanthan in die Muttermilch übergeht. Die Ausscheidung von Lanthan in der Milch ist bisher nicht Gegenstand tierexperimenteller Untersuchungen gewesen. Bei der Entscheidungsfindung hinsichtlich der Fortsetzung/Beendigung des Stillens bzw. der Fortsetzung/Beendigung der Lanthan Mylan-Therapie sollte der potenzielle Nutzen des Stillens für das Kind und der potenzielle Nutzen der Lanthan Mylan-Therapie für die stillende Mutter berücksichtigt werden.

Fertilität
Für Lanthancarbonat sind keine Daten zur Auswirkung auf die Fertilität beim Menschen verfügbar. In toxikologischen Studien an Ratten hatte Lanthancarbonat keine unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Lanthan Mylan kann zu Schwindel und Vertigo führen, wodurch die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein können.

4.8 Nebenwirkungen

Mit Ausnahme von Kopfschmerzen und allergischen Hautreaktionen sind die meisten als häufig genannten Nebenwirkungen gastrointestinale Reaktionen, die auf ein Minimum reduziert werden können, wenn Lanthan Mylan zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen wird, und sie ließen im Allgemeinen bei fortgesetzter Verabreichung im Lauf der Zeit nach (siehe Abschnitt 4.2).

Die Häufigkeit der Arzneimittelnebenwirkungen wird nach der folgenden Konvention angegeben:
Sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Gelegentlich	Gastroenteritis, Laryngitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Gelegentlich	Eosinophilie
Endokrine Erkrankungen	
Gelegentlich	Hyperparathyroidismus
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig	Hypokalziämie
Gelegentlich	Hyperkalziämie, Hyperglykämie, Hyperphosphatämie, Hypophosphatämie, Anorexie, gesteigerter Appetit
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Kopfschmerzen
Gelegentlich	Schwindel, Geschmacksstörungen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	

Gelegentlich	Vertigo
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Bauchschmerzen, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen
Häufig	Obstipation, Dyspepsie, Flatulenz
Gelegentlich	Ileus, Subileus, Darmobstruktion, Reizkolon-Syndrom, Ösophagitis, Stomatitis, weicher Stuhl, Verdauungsstörungen, (nicht näher bestimmte) Magen-Darm-Beschwerden, Mundtrockenheit, Zahnerkrankung, Ruktation
Selten	Intestinale Perforation
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich	Alopezie, vermehrtes Schwitzen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Gelegentlich	Arthralgie, Myalgie, Osteoporose
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Gelegentlich	Asthenie, Brustschmerz, Ermüdung, Unwohlsein, peripheres Ödem, Schmerz, Durst
Untersuchungen	
Gelegentlich	Aluminium im Blut erhöht, GGT erhöht, Lebertransaminasen erhöht, alkalische Phosphatase erhöht, Gewichtsverlust.
Nicht bekannt	Arzneimittelrückstände[1]

[1] Siehe Warnhinweis zu Lanthanablagerungen in der gastrointestinalen Mukosa in Abschnitt 4.4

Erfahrungen nach dem Inverkehrbringen
Bei der Anwendung von Lanthancarbonat nach der Zulassung wurden Fälle von allergischen Hautreaktionen (darunter Hautausschläge, Urtikaria und Pruritus) gemeldet, die einen engen zeitlichen Zusammenhang mit der Lanthancarbonat-Therapie aufweisen. In den klinischen Studien traten allergische Hautreaktionen sowohl in der Lanthancarbonat-erhaltenden, als auch in der Placebo/aktives Vergleichspräparat-erhaltenden Gruppe sehr häufig auf.

Es wurde zwar über eine Reihe weiterer, vereinzelt aufgetretener Reaktionen berichtet, doch keine dieser Reaktionen wurde bei dieser Patientenpopulation als unerwartet angesehen.

Vorübergehende Veränderungen des QT-Intervalls wurden beobachtet, die jedoch nicht mit einer Zunahme unerwünschter kardialer Ereignisse einhergingen.

Kinder und Jugendliche
Häufigkeit, Art und Schweregrad der Nebenwirkungen bei Kindern sind nicht vollständig geklärt. Insbesondere besteht Unsicherheit über die Akkumulation in den Knochen und das Risiko einer Wachstumsverzögerung bei der Behandlung von Kindern.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: https://www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet. Die höchste Tagesdosis Lanthan, die gesunden Probanden im Rahmen einer Phase I-Studie verabreicht wurde, waren 4718 mg für einen Zeitraum von 3 Tagen. Die beobachteten Nebenwirkungen waren leicht bis mittelschwer und umfassten Übelkeit und Kopfschmerzen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Alle übrigen therapeutischen Mittel. Mittel zur Behandlung der Hyperkaliämie und Hyperphosphatämie, ATC-Code: V03A E03.

Lanthan Mylan enthält Lanthancarbonat-Hydrat. Die Wirkung von Lanthancarbonat-Hydrat als Phosphatbinder ist abhängig von der hohen Affinität der im sauren Milieu des Magens aus dem Carbonatsalz freigesetzten Lanthan-Ionen für das mit der Nahrung

aufgenommene Phosphat. Es bildet sich unlösliches Lanthanphosphat, das die Resorption von Phosphat aus dem Magen-Darm-Trakt verringert.

In zwei Phase II- und in zwei Phase III-Studien wurden insgesamt 1130 Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz untersucht, die zur Erhaltung der Nierenfunktion eine Hämodialysebehandlung oder eine kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse erhielten. Drei Studien wurden mit Placebokontrolle durchgeführt (eine mit fester Dosierung und 2 mit einem Dosisanpassungsregime) und eine Studie umfasste Kalziumcarbonat als wirksamen Comparator. Im Lauf dieser Studien erhielten 1016 Patienten Lanthancarbonat, 267 Kalziumcarbonat und 176 Placebo.

Zwei placebokontrollierte randomisierte Studien nahmen Dialysepatienten nach einer Wash-out-Phase von früheren Phosphatbindern auf. Nach einer Dosistitration von Lanthancarbonat zur Erreichung eines Serumphosphatspiegels zwischen 1,3 und 1,8 mmol/l in einer Studie (Dosen bis zu 2250 mg/Tag) oder ≤ 1,8 mmol/l in einer zweiten Studie (Dosen bis zu 3000 mg/Tag) erfolgte eine Randomisierung der Patienten in die Lanthancarbonat-Gruppe oder Placebo-Gruppe als Erhaltungstherapie. Nach der 4-wöchigen randomisierten placebokontrollierten Phase stieg der Serumphosphatspiegel zwischen 0,5 und 0,6 mmol/l in der Placebo-Gruppe an, und zwar in beiden Studien entsprechend den Patienten, die die Lanthancarbonat-Therapie fortsetzten. Ein Therapieansprechen ließ sich bei 61 % der Patienten unter Lanthancarbonat-Behandlung aufrechterhalten, verglichen mit 23 % der Placebo-Gruppe.

Die Studie mit dem wirksamen Comparator zeigte, dass die Serumphosphatspiegel am Ende der 5-wöchigen Dosisanpassungsphase bei 51 % der Patienten in der Lanthan-Gruppe, verglichen mit 57 % der Patienten in der Kalziumcarbonat-Gruppe, auf den Zielwert von 1,8 mmol/l gesenkt worden waren. Nach 25 Wochen war der prozentuale Anteil der randomisierten Patienten mit kontrollierten Serumphosphatspiegeln in beiden Behandlungsgruppen ähnlich, d. h. 29 % unter Lanthan-Therapie und 30 % unter Calciumcarbonat-Therapie (unter Anwendung eines „Missing=Failure"-Ansatzes). Die mittleren Serumphosphatspiegel wurden in beiden Behandlungsgruppen um einen ähnlichen Wert gesenkt.

Weitere Langzeit-Extensionsstudien haben eine Aufrechterhaltung der Phosphatsenkung für einige Patienten nach einer kontinuierlichen Verabreichung von Lanthancarbonat für die Dauer von mindestens 2 Jahren nachgewiesen.

In Vergleichsstudien wurde Hyperkalziämie unter Lanthancarbonat von 0,4 % der Patienten berichtet, verglichen mit 20,2 % unter kalziumhaltigen Bindern. Die PTH-Konzentrationen im Serum können je nach Kalziumserum-, Phosphat- und Vitamin-D-Status des Patienten schwanken. Ein direkter Einfluss auf die PTH-Konzentrationen im Serum wurde für Lanthancarbonat nicht nachgewiesen.

Bei Langzeit-Knochenstudien wurde in den gemittelten Daten ein Trend zu allmählich steigenden höheren Konzentrationen an Knochenlanthan in der Kontrollpopulation beobachtet, wobei der Mittelwert von einem Ausgangswert von 53 µg/kg innerhalb von 24 Monaten auf das Dreifache anstieg. Bei Patienten, die mit Lanthancarbonat behandelt wurden, stieg die Lanthankonzentration in den Knochen in den ersten 12 Monaten der Lanthancarbonatbehandlung auf durchschnittlich 1328 µg/kg (Schwankungsbereich: 122 bis 5513 µg/kg). Der Mittelwert und der Bereich der Konzentration nach 18 und 24 Monaten waren ähnlich hoch wie die Werte nach 12 Monaten. Der Mittelwert nach 54 Monaten Behandlungsdauer lag bei 4246 µg/kg (Schwankungsbereich: 1673 bis 9792 µg/kg).

Gepaarte Knochenbiopsien (zum Ausgangszeitpunkt und nach einem oder zwei Jahren), die bei Patienten vorgenommen wurden, die für Lanthancarbonat oder Calciumcarbonat in der einen Studie und für Lanthancarbonat oder eine alternative Behandlung in einer zweiten Studie randomisiert wurden, zeigten keinerlei Unterschiede hinsichtlich einer Ausbildung von Mineralisationsdefekten zwischen beiden Gruppen.

Kinder und Jugendliche
In einer unverblindeten Studie wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Lanthancarbonat bei pädiatrischen Patienten mit Hyperphosphatämie und dialysepflichtiger chronischer Nierenerkrankung untersucht. Die ursprünglich für die Studie geplante Stichprobengröße, die zum Nachweis einer statistisch signifikanten Nichtunterlegenheit im Vergleich zu Calciumcarbonat erforderlich gewesen wäre, wurde jedoch nicht erreicht, so dass nur eine deskriptive Analyse der endgültigen Daten durchgeführt wurde. Von den 52 Patienten in der FAS-Population, die in den Teilen 2b und 3 zusammen mit Lanthancarbonat behandelt wurden, nahmen 51 Patienten an Teil 2b teil und 10 beendeten die Behandlung; 42 Patienten nahmen an Teil 3 teil und 7 beendeten die Behandlung; die Gesamtexposition betrug 26,4 Patientenjahre; die Beobachtungszeit betrug 36,8 Patientenjahre.
Nach 8-wöchiger Behandlung mit Lanthancarbonat erreichten 35 % der in die Population für die Primäranalyse eingeschlossenen Teilnehmer die von der Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) vorgegebenen Serumphosphor-Zielwerte (d. h. < 1,94 mmol/l für Alter <12 Jahre; < 1,78 mmol/l für Alter zwischen 12 und 18 Jahren).
In dieser Studie an pädiatrischen Probanden mit chronischer Nierenerkrankung, die an der Dialyse waren und denen eine mittlere Tagesdosis von 1.705 mg (Median 1.500 mg) verabreicht wurde, wurden keine neuen signifikanten Sicherheitsprobleme mit Lanthancarbonat festgestellt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Da die Bindung von Lanthan an Phosphor aus der Nahrung im Lumen des Magens bzw. des oberen Teils des Dünndarmes stattfindet, ist die therapeutische Wirkung von Lanthancarbonat nicht vom Lanthanspiegel im Plasma abhängig.

Lanthan kommt in der Umwelt vor. Die Messung der Hintergrundspiegel von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, die nicht mit Lanthancarbonat-Hydrat behandelt wurden, im Rahmen von klinischen Studien der Phase III ergab Plasmakonzentrationen von < 0,05 bis 0,90 ng/ml sowie Konzentrationen von < 0,006 bis 1,0 µg/g in Knochenbiopsien.

Resorption
Lanthancarbonat-Hydrat besitzt nur eine geringe Wasserlöslichkeit (< 0,01 mg/ml bei pH 7,5) und wird nach oraler Aufnahme nur in minimalen Mengen resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit nach oraler Aufnahme wird beim Menschen auf < 0,002 % geschätzt.

Gesunde Probanden zeigten nach oraler Einmalgabe von 250 bis 1.000 mg Lanthan einen Anstieg von Plasma-AUC und C_{max} in Abhängigkeit von der Dosis, der jedoch nicht proportional war und mit einer durch die Auflösung begrenzten Resorption übereinstimmte. Die scheinbare Plasmaeliminationshalbwertszeit von gesunden Probanden betrug 36 Stunden.

Bei Dialyse-Patienten, die 1000 mg Lanthan dreimal täglich über einen Zeitraum von 10 Tagen erhielten, lagen die mittleren Höchstkonzentrationen (± SD) im Plasma bei 1,06 (± 1,04) ng/ml, und die mittlere AUC_{last} betrug 31,1 (± 40,5) ng h/ml. Die regelmäßige Überwachung der Blutspiegel von 1.707 Dialysepatienten, die Lanthancarbonat-Hydrat für einen Zeitraum von bis zu 2 Jahren einnahmen, zeigte über diesen Zeitraum keinen Anstieg der Lanthankonzentrationen im Plasma.

Verteilung
Nach wiederholter oraler Verabreichung von Lanthancarbonat-Hydrat kommt es weder bei Patienten noch beim Tier zu einer Anreicherung von Lanthan im Plasma. Die kleine Fraktion von oral verabreichtem Lanthan, die resorbiert wird, wird zum größten Teil (> 99,7 %) an Proteine aus dem menschlichen Plasma gebunden. In den tierexperimentellen Untersuchungen wurde eine breite Verteilung dieser Fraktion in systemischen Geweben beobachtet, und zwar vorwiegend in Knochen, Leber und im Magen-Darm-Trakt, einschließlich der mesenteralen Lymphknoten. In tierexperimentellen Langzeitstudien stiegen die Lanthankonzentrationen in mehreren Geweben, einschließlich Magen-Darm-Trakt, Knochen und Leber, im Lauf der Zeit auf Spiegel an, die um mehrere Größenordnungen über den Konzentrationen im Plasma lagen. In einigen Geweben erreichte Lanthan ein offensichtliches Steady-State, z. B. in der Leber, während die Spiegel im Magen-Darm-Trakt mit der Dauer der Behandlung anstiegen. Die Veränderung der Lanthanspiegel in den Geweben nach dem Absetzen der Behandlung schwankte je nach Gewebe. Nach dem Absetzen der Behandlung blieb ein relativ hoher Anteil von Lanthan länger als 6 Monate in Geweben nachweisbar (der mediane prozentuale Anteil, der in den Knochen zurückblieb, betrug ≤ 100 % (Ratte) bzw. ≤ 87 % (Hund) und der Anteil in der Leber ≤ 6 % (Ratte) bzw. ≤ 82 % (Hund). In Langzeitstudien an Tieren wurden im Zusammenhang mit der Ablagerung von Lanthan im Gewebe nach oraler Verabreichung hoher Dosen von Lanthancarbonat keine unerwünschten Wirkungen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). (Informationen über die Veränderungen der Lanthankonzentrationen in Knochenbiopsien von Dialysepatienten nach einem Jahr Behandlung mit lanthanhaltigen im Vergleich zu calciumhaltigen Phosphatbindern, siehe Abschnitt 5.1).

Die mittlere C_{max} und AUC_{last} von Lanthan bei Kindern (< 12 Jahren), die eine Einzeldosis von 500 mg Lanthancarbonat erhielten, lagen bei etwa einem Drittel der Werte bei Jugendlichen (≥ 12 Jahren), die 1000 mg Lanthancarbonat erhielten (mittlere C_{max} 0,214 ng/ml gegenüber 0,646 ng/ml und mittlere AUC_{last} 2,57 ng·h/ml gegenüber 8,31 ng·h/ml).

Biotransformation
Lanthan wird nicht verstoffwechselt.
Studien an Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und gleichzeitiger Leberinsuffizienz sind bisher nicht durchgeführt worden. Bei Patienten, die zum Zeitpunkt der Aufnahme in die klinische Phase III-Studie gleichzeitig bestehende Lebererkrankungen hatten, ergaben sich keine Hinweise für einen Anstieg der Lanthanspiegel im Plasma oder für eine Verschlechterung der Leberfunktion nach einer Behandlung mit Lanthancarbonat über einen Zeitraum von bis zu 2 Jahren.

Elimination
Bei gesunden Probanden wird Lanthan vorwiegend über den Stuhl ausgeschieden, und nur etwa 0,000031 % einer oralen Dosis werden über den Urin eliminiert. (Die renale Clearance liegt bei ca. 1 ml/min, was < 2 % einer Gesamtplasmaclearance entspricht). Nach intravenöser Verabreichung an Tiere wird Lanthan vorwiegend über die Fäzes ausgeschieden (74 % der Dosis), und zwar sowohl über die Galle als auch durch direktes Passieren der Darmwand. Der renale Ausscheidungsweg hat nur eine untergeordnete Bedeutung.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe oder Genotoxizität lassen die nicht-klinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In einer Studie zur Sicherheitspharmakologie reduzierte Lanthancarbonat-Hydrat die gastrische Azidität bei Ratten.

Bei Ratten, die ab dem 6. Trächtigkeitstag bis zum 20. Tag nach dem Werfen hohe Dosen Lanthancarbonat-Hydrat erhalten hatten, zeigten sich keine Auswirkungen auf die Muttertiere. Bei den Nachkommen wurden jedoch vermindertes Geburtsgewicht und Verzögerungen bei einigen Entwicklungsmarkern (Öffnen der Augen und der Vagina) festgestellt. Bei Kaninchen, die während der Trächtigkeit mit hohen Tagesdosen Lanthancarbonat-Hydrat behandelt wurden, waren Toxizitätserscheinungen bei den Muttertieren mit verringerter Futteraufnahme und verminderter Körpergewichtszunahme, Zunahme von Prä- und Postimplantationsverlusten zu beobachten, und die Nachkommen wiesen verringertes Geburtsgewicht auf.

Lanthancarbonat-Hydrat zeigte bei Mäusen oder Ratten keine karzinogene Wirkung. Bei Mäusen war in der Gruppe mit der hohen Dosis (1500 mg/kg/Tag) eine Zunahme von glandulären Adenomen des Magens festzustellen. Diese neoplastische Reaktion bei der Maus wird als mit einer Verstärkung spontaner pathologischer Veränderungen des Magens in Beziehung stehend, und als von geringer klinischer Bedeutung angesehen.

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass sich Lanthan sich in den Geweben ablagert, und zwar vorwiegend im Gastrointestinaltrakt, in den mesenterialen Lymphknoten, in der Leber und in Knochen (siehe Abschnitt 5.2). Lebenslange Studien an gesunden Tieren wiesen jedoch nicht auf Gefahren für den Menschen durch die Anwendung von Lanthancarbonat hin. Spezifische Studien zur Immuntoxizität wurden nicht durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hypromellose
Mikrokristalline Cellulose & Guar (Ph.Eur.)
Hydroxypropylcellulose (Ph.Eur.)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Acesulfam-Kalium (E 950)
Mikrokristalline Cellulose (Avicel PH 102)
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE-Flasche mit opakem Schraubverschluss aus Polypropylen mit einer Induktionsdichtungseinlage aus Aluminium und saugfähiger Baumwolle.

Jede 500-mg-Tablettenpackung Lanthan Mylan enthält 1 Flasche mit 45 Tabletten oder 2 Flaschen mit jeweils 45 Tabletten (90 Tabletten).

Jede 750-mg- und 1000-mg-Tablettenpackung Lanthan Mylan enthält 1 Flasche mit 15 Tabletten oder 6 Flaschen mit jeweils 15 Tabletten (90 Tabletten).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Mylan Germany GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

Mitvertrieb:
Viatris Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

2202087.00.00
2202088.00.00
2202089.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

09.03.2021

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig