



## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fosrenol 500 mg, 750 mg, 1000 mg Kautabletten.

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Kautablette enthält 500 mg / -750 mg / -1000 mg Lanthan (als Lanthan(III)-carbonat  $\times$  H<sub>2</sub>O).

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

500 mg: Die Kautabletten enthalten außerdem durchschnittlich 1066 mg Stärkehydrolysat, das eine Glucose-Quelle ist.

750 mg: Die Kautabletten enthalten außerdem durchschnittlich 1599 mg Stärkehydrolysat, das eine Glucose-Quelle ist.

1000 mg: Die Kautabletten enthalten außerdem durchschnittlich 2132 mg Stärkehydrolysat, das eine Glucose-Quelle ist.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Kautablette.

Weißer, runde, flache Tablette mit Facette und der Prägung „S405/500“ (18 mm), „S405/750“ (20 mm) bzw. „S405/1000“ (22 mm) auf einer Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Fosrenol 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. Fosrenol ist außerdem indiziert bei nicht-dialysepflichtigen, erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung mit einem Serumphosphat Spiegel  $\geq$  1,78 mmol/l, bei denen eine phosphatarmer Ernährung allein nicht ausreichend ist, um den Serumphosphat Spiegel zu kontrollieren.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Fosrenol 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. Wo Fosrenol als Pulver zum Einnehmen erhältlich ist, kann es Kautabletten bei Patienten ersetzen, die Schwierigkeiten beim Kauen von Tabletten haben. (siehe Abschnitt 4.4).

### Erwachsene einschließlich älterer Patienten (> 65 Jahre)

Fosrenol 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. Fosrenol wird in Form von Kautabletten angeboten, sodass keine zusätzliche Flüssigkeitsaufnahme erforderlich ist. Die Serumphosphat Spiegel müssen überwacht werden und die Dosis Fosrenol wird alle 2 bis 3 Wochen ange-

passt, bis akzeptable Serumphosphat Spiegel erreicht sind. Anschließend ist eine regelmäßige Kontrolle der Phosphat Spiegel erforderlich.

Mit Dosierungen von 750 mg täglich wurde eine Kontrolle der Serumphosphat Spiegel 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 Serumphosphat Spiegel.

### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fosrenol 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 Fosrenol. Aufgrund seines Wirkungsmechanismus und des fehlenden Lebermetabolismus sollten die Dosen bei Leberinsuffizienz nicht modifiziert werden. Stattdessen ist eine sorgfältige Überwachung der Patienten angezeigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

### 4.3 Gegenanzeigen

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

Hypophosphatämie.

### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Tierexperimentelle Untersuchungen mit Fosrenol haben gezeigt, dass Lanthan sich im Gewebe ablagern kann. Bei 105 Knochenbiopsien von mit Fosrenol behandelten Patienten (bei einigen betrug die Behandlungsdauer bis zu 4,5 Jahre) wurden mit der Zeit steigende Lanthan Spiegel 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 Fosrenol bisher nur in begrenztem Maße angewendet worden. Bei einer bis zu 6 Jahre dauernden Behandlung mit Fosrenol zeigten sich bei den Patienten jedoch keine Veränderungen des Risiko-Nutzen-Profiles.

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, anamnestic 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.

Während der Behandlung jedes Patienten mit Lanthanarbonat 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 Subileus hindeuten kann.

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

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

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

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz kann sich eine Hypokalziämie entwickeln. Fosrenol enthält kein Calcium. Bei dieser Patientenpopulation wird deshalb eine Kontrolle der Serumcalcium Spiegel 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 muss Fosrenol abgesetzt werden.

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

Patienten mit der seltenen Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Lanthancarbonsat-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 Fosrenol 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 Fosrenol in klinischen Studien nicht beeinflusst.

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

In künstlichem Magensaft bildete Lanthancarbonsat-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 Fosrenol einzuhalten.

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

Es wurde gezeigt, dass Phosphatbinder (einschließlich Fosrenol) die Resorption von Levothyroxin verringern. Daher sollte zwischen der Dosisgabe von Fosrenol 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 Lanthancarbonsat-Hydrat kein Substrat für Zytochrom P450 und bewirkt keine signifikante Hemmung der Wirkungen der maßgeblichen humanen Zytochrom-P450-Isoenzyme CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9 oder CYP2C19.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

Bisher liegen keine hinreichenden Erfahrungen mit der Anwendung von Fosrenol 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 Fosrenol 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 Fosrenol-Therapie sollte der potenzielle Nutzen des Stillens für das Kind und der potenzielle Nutzen der Fosrenol-Therapie für die stillende Mutter berücksichtigt werden.

##### Fertilität

Für Lanthancarbonsat sind keine Daten zur Auswirkung auf die Fertilität beim Menschen

verfügbar. In toxikologischen Studien an Ratten hatte Lanthancarbonsat keine unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität.

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

Fosrenol 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 Fosrenol 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 ( $\geq 1/10$ ); Häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); Selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); Sehr selten ( $< 1/10.000$ ); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle

<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	
Gelegentlich	Gastroenteritis, Laryngitis
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	
Gelegentlich	Eosinophilie
<b>Endokrine Erkrankungen</b>	
Gelegentlich	Hyperparathyroidismus
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	
Häufig	Hypokalzämie
Gelegentlich	Hyperkalzämie, Hyperglykämie, Hyperphosphatämie, Hypophosphatämie, Anorexie, Appetitsteigerung
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	
Sehr häufig	Kopfschmerzen
Gelegentlich	Schwindel, Geschmacksstörungen
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>	
Gelegentlich	Vertigo
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	
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, Aufstoßen
Selten	Intestinale Perforation
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	
Gelegentlich	Alopezie, vermehrtes Schwitzen
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenenerkrankungen</b>	
Gelegentlich	Arthralgie, Myalgie, Osteoporose
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Gelegentlich	Asthenie, Brustschmerz, Ermüdung, Unwohlsein, peripheres Ödem, Schmerz, Durst
<b>Untersuchungen</b>	
Gelegentlich	Aluminium im Blut erhöht, GGT erhöht, Lebertransaminasen erhöht, alkalische Phosphatase erhöht, Gewichtsverlust.
Nicht bekannt	Arzneimittelrückstände <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Siehe Warnhinweis zu Lanthanablagerungen in der gastrointestinalen Mukosa in Abschnitt 4.4.



### Erfahrungen nach dem Inverkehrbringen

Bei der Anwendung von Fosrenol nach der Zulassung wurden Fälle von allergischen Hautreaktionen (darunter Hautausschläge, Urtikaria und Pruritus) gemeldet, die einen engen zeitlichen Zusammenhang mit der Lanthancarbonsat-Therapie aufweisen. In den klinischen Studien traten allergische Hautreaktionen sowohl in der Fosrenol-erhaltenden, als auch in der Placebo/aktives Vergleichspräparat-erhaltenden Gruppe sehr häufig ( $\geq 1/10$ ) 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: <http://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: Medikamente zur Behandlung von Hyperkaliämie und Hyperphosphatämie, ATC-Code: V03A E03.

Fosrenol enthält Lanthancarbonsat-Hydrat. Die Wirkung von Lanthancarbonsat-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 Calciumcarbonat als wirksamen Comparator. Im Lauf dieser Studien erhielten 1016 Patienten Lanthancarbonsat, 267 Calciumcarbonat und 176 Placebo.

Zwei placebokontrollierte randomisierte Studien nahmen Dialysepatienten nach einer Wash-out-Phase von früheren Phosphatbindern auf. Nach einer Dosititration von Lanthancarbonsat zur Erreichung eines Serumphosphatspiegels zwischen 1,3 und 1,8 mmol/l in einer Studie (Dosen bis zu 2250 mg/Tag) oder  $\leq 1,8$  mmol/l in einer zweiten Studie (Dosen bis zu 3000 mg/Tag) erfolgte eine Randomisierung der Patienten in die Lanthancarbonsat-Gruppe oder Placebo-Gruppe als Erhaltungstherapie. Nach der 4-wöchigen randomisierten placebokontrollierten Phase stieg der Serumphosphat Spiegel zwischen 0,5 und 0,6 mmol/l in der Placebo-Gruppe an, und zwar in beiden Studien entsprechend den Patienten, die die Lanthancarbonsat-Therapie fortsetzten. Ein Therapieansprechen ließ sich bei 61 % der Patienten unter Lanthancarbonsat-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 Calciumcarbonat-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 Lanthancarbonsat für die Dauer von mindestens 2 Jahren nachgewiesen.

In Vergleichsstudien wurde Hyperkalziämie unter Fosrenol von 0,4 % der Patienten berichtet, verglichen mit 20,2 % unter calciumhaltigen Bindern. Die PTH-Konzentrationen im Serum können je nach Calciumserum-, Phosphat- und Vitamin-D-Status des Patienten schwanken. Ein direkter Einfluss auf die PTH-Konzentrationen im Serum wurde für Fosrenol 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  $\mu\text{g}/\text{kg}$  innerhalb von 24 Monaten auf das Dreifache anstieg. Bei

Patienten, die mit Lanthancarbonsat behandelt wurden, stieg die Lanthankonzentration in den Knochen in den ersten 12 Monaten der Lanthancarbonsatbehandlung auf durchschnittlich 1328  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (Schwankungsbereich: 122 bis 5513  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ). 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  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (Schwankungsbereich: 1673 bis 9792  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ).

Gepaarte Knochenbiopsien (zum Ausgangszeitpunkt und nach einem oder zwei Jahren), die bei Patienten vorgenommen wurden, die für Fosrenol oder Calciumcarbonat in der einen Studie und für Fosrenol 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 Fosrenol 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 Lanthancarbonsat 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 Fosrenol 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 Lanthancarbonsat festgestellt.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

Lanthan kommt in der Umwelt vor. Die Messung der Hintergrundspiegel von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, die nicht mit Lanthancarbonsat-Hydrat behandelt wurden, im Rahmen von klinischen Studien der Phase III ergab Plasmakonzentrationen



trationen von < 0,05 bis 0,90 ng/ml sowie Konzentrationen von < 0,006 bis 1,0 µg/g in Knochenbiopsien.

#### Resorption

Lanthancarbonsat-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 1000 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 ( $\pm$  SD) im Plasma bei 1,06 ( $\pm$  1,04) ng/ml, und die mittlere AUC<sub>last</sub> betrug 31,1 ( $\pm$  40,5) ng·h/ml. Die regelmäßige Überwachung der Blutspiegel von 1.707 Dialysepatienten, die Lanthancarbonsat-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 Lanthancarbonsat-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  $\leq$  100 % (Ratte) bzw.  $\leq$  87 % (Hund) und der Anteil in der Leber  $\leq$  6 % (Ratte) bzw.  $\leq$  82 % (Hund). In Langzeitstudien an Tieren wurden im Zusammenhang mit der Ablagerung von Lanthan im Gewebe nach oraler Verabreichung hoher Dosen von Lanthancarbonsat 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<sub>last</sub> von Lanthan bei Kindern (< 12 Jahren), die eine Einzeldosis von 500 mg Lanthancarbonsat erhielten, lagen bei etwa einem Drittel der Werte bei Jugendlichen ( $\geq$  12 Jahren), die 1000 mg Lanthancarbonsat erhielten (mittlere  $C_{max}$  0,214 ng/ml gegenüber 0,646 ng/ml und mittlere AUC<sub>last</sub> 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 Fosrenol 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, Fertilität oder Genotoxizität lassen die nicht-klinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

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

Bei Ratten, die ab dem 6. Trächtigkeitstag bis zum 20. Tag nach dem Werfen hohe Dosen Lanthancarbonsat-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 Lanthancarbonsat-Hydrat behandelt wurden, waren Toxizitätserscheinungen bei den Muttertieren mit verringerter Futtermittelaufnahme und verminderter Körpergewichtszunahme, Zunahme von Prä- und Postimplantationsverlusten zu beobachten, und die Nachkommen wiesen verringertes Geburtsgewicht auf.

Lanthancarbonsat-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 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 Fosrenol hin. Spezifische Studien zur Immuntoxizität wurden nicht durchgeführt.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Stärkehydrolysat (enthält 7,8–9,2 % Wasser)  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißer zylindrische Flaschen aus Hartpolyethylen mit Reyonspirale und einem kinder- und manipulations sicheren Polypropylen-Schraubdeckel.

#### Packungsgrößen

500 mg: 20, 45 Tabletten. Bündelpackung: 90 (2 Packungen mit je 45) Kautabletten.  
750 mg: 15, 45 Tabletten. Bündelpackung: 90 (6 Packungen mit je 15) Kautabletten.  
1000 mg: 10, 15 Tabletten. Bündelpackung: 90 (6 Packungen mit je 15) Kautabletten.  
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Takeda Pharmaceuticals International AG  
Ireland Branch  
Block 2 Miesian Plaza  
50–58 Baggot Street Lower  
Dublin 2, D02 HW68  
Ireland

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

500 mg: 65607.00.00  
750 mg: 65608.00.00  
1000 mg: 65609.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
08. September 2006

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. März 2014

**10. STAND DER INFORMATION**

09/2023

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt