

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fosrenol 250 mg Kautabletten.  
Fosrenol 500 mg Kautabletten.  
Fosrenol 750 mg Kautabletten.  
Fosrenol 1000 mg Kautabletten.

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Kautablette enthält Lanthancarboxylat-Hydrat entsprechend 250 mg, 500 mg, 750 mg, 1000 mg Lanthan.

#### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

250 mg: Die Kautabletten enthalten außerdem durchschnittlich 533 mg glukosehaltige Dextrate.  
500 mg: Die Kautabletten enthalten außerdem durchschnittlich 1066 mg glukosehaltige Dextrate.  
750 mg: Die Kautabletten enthalten außerdem durchschnittlich 1599 mg glukosehaltige Dextrate.  
1000 mg: Die Kautabletten enthalten außerdem durchschnittlich 2132 mg glukosehaltige Dextrate.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Kautablette.

250 mg: Weiße, runde, 13mm, flache Tabletten mit Facette und der Prägung S405/250 auf einer Seite.  
500 mg: Weiße, runde, 18mm, flache Tabletten mit Facette und der Prägung S405/500 auf einer Seite.  
750 mg: Weiße, runde, 20mm, flache Tabletten mit Facette und der Prägung S405/750 auf einer Seite.  
1000 mg: Weiße, runde, 22mm, flache Tabletten mit Facette und der Prägung S405/1000 auf einer Seite.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Fosrenol ist indiziert als phosphatbindendes Mittel zur Kontrolle einer Hyperphosphatämie bei erwachsenen Patienten mit chronischem Nierenversagen, die eine Hämodialyse oder kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse (CAPD) erhalten. Fosrenol ist darüber hinaus indiziert bei nicht-dialysepflichtigen, erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung mit einem Serumphosphat Spiegel  $\geq 1,78$  mmol/l, bei denen eine phosphatarme Ernährung alleine nicht ausreichend ist, um den Serumphosphat Spiegel zu kontrollieren.

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Fosrenol ist für die orale Anwendung vorgesehen.

Die Tabletten müssen vollständig zerkaut werden. Nicht als Ganzes schlucken. Die Tabletten können zerdrückt werden, um das Kauen zu erleichtern. Wo Fosrenol Pulver zum Einnehmen zur Verfügung steht, können Patienten die Probleme mit dem Kauen der Tabletten haben, diese gegen das Pulver austauschen (siehe Abschnitt 4.4).

*Erwachsene, einschließlich älterer Patienten (> 65 Jahre)*

Fosrenol soll zusammen mit oder unmittelbar nach einer Mahlzeit eingenommen werden. Die Tagesdosis ist auf die einzelnen Mahlzeiten aufzuteilen. Den Patienten wird geraten, die empfohlene Diät einzuhalten, damit die Phosphat- und Flüssigkeitsaufnahme kontrolliert ist. Fosrenol wird in Form von Kautabletten angeboten, so dass keine zusätzliche Flüssigkeitsaufnahme erforderlich ist. Die Phosphatserumspiegel müssen überwacht werden und die Dosis Fosrenol wird alle 2-3 Wochen angepasst, bis akzeptable Phosphatserumspiegel erreicht sind. Anschließend ist eine regelmäßige Kontrolle der Phosphat Spiegel erforderlich.

Mit Dosen ab 750 mg täglich wurde eine Kontrolle der Phosphat Spiegel im Serum nachgewiesen. Die im Rahmen klinischer Studien untersuchte Maximaldosis beträgt 3750 mg bei einer begrenzten Patientenanzahl. Patienten, die auf eine Therapie mit Lanthan ansprechen, erreichen in der Regel mit 1500 - 3000 mg Lanthan pro Tag akzeptable Phosphatserumspiegel.

#### *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). Die derzeit verfügbaren Daten werden in den Abschnitten 5.1 und 5.2 beschrieben, jedoch können keine Empfehlungen zur Dosierung 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.  
Darmobstruktion.

### **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 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 Fosrenol bisher nur in begrenztem Maße angewendet worden. Bei einer bis zu 6 Jahren dauernden Behandlung mit Fosrenol zeigten sich bei den Probanden 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).

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 bei Patienten mit Arzneimitteln, die diese Auswirkungen bekanntermaßen verstärken, sollte die Behandlung mit Lanthan nur nach sorgfältiger Abwägung erfolgen. Bei Patienten mit anhaltender Darmobstruktion ist die Behandlung mit Lanthan kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei allen Patienten 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 während der Behandlung mit Lanthancarbonat hindeuten kann.

Es wird empfohlen Lanthancarbonat, unabhängig einer entsprechenden Prädisposition, bei Patienten abzusetzen, die starke Obstipation oder eine andere schwere gastrointestinale Symptomatik entwickeln.

In die klinischen Studien mit Fosrenol wurden keine Patienten mit akuten peptischen Geschwüren, 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 Hypokalzämie entwickeln. Fosrenol enthält kein Kalzium. Bei dieser Patientenpopulation wird deshalb eine Kontrolle der Kalziumserumspiegel in regelmäßigen Zeitintervallen und eine angemessene Supplementierung 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 Fosrenol abgesetzt werden.

Bei Patienten, die Lanthancarbonat 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 anwenden.

#### **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 Abstand von 2 Stunden vor und nach der Anwendung von Fosrenol einzuhalten.

Bei gesunden Probanden hat die gleichzeitige Verabreichung eines Zitrats 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 simuliertem Magensaft bildete Lanthanarbonat-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 Tetracyclin und Doxycyclin sind jedoch theoretisch möglich und bei gleichzeitiger Verabreichung dieser Substanzen wird deshalb empfohlen, einen Zeitraum von mindestens 2 Stunden vor und nach der Einnahme von Fosrenol abzuwarten.

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

Es wurde gezeigt, dass Phosphatbinder (einschließlich Fosrenol) die Absorption von Levothyroxin verringern. Entsprechend sollte die Dosisgabe von Fosrenol und einer Schilddrüsenhormonersatztherapie mindestens 2 Stunden gewartet werden, und bei Patienten, die beide Arzneimittel erhalten, wird eine engmaschigere Überwachung der TSH-Spiegel empfohlen.

Lanthanarbonat-Hydrat ist kein Substrat für Cytochrom P450 und bewirkt keine signifikante Hemmung der Wirkungen der maßgeblichen humanen Cytochrom-P450-Isoenzyme CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9 oder CYP2C19, wie in-vitro-Studien gezeigt haben.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### *Schwangerschaft*

Bisher liegen keine hinreichenden Daten mit der Anwendung von Fosrenol bei Schwangeren vor.

Eine an Ratten durchgeführte Studie hat eine Reproduktionsfötotoxizität 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 bisher 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 sollten die potenziellen Vorteile des Stillens für das Kind und die potenziellen Vorteile der Fosrenol-Therapie für die stillende Mutter berücksichtigt werden.

##### *Fertilität*

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

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

Fosrenol kann zu Schwindel und Schwindelgefühl führen, wodurch die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein kann.

#### **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).

<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	Hypokalziämie
Gelegentlich	Hyperkalziämie, Hyperglykämie, Hyperphosphatämie, Hypophosphatämie, Anorexie, gesteigerter Appetit
<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, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen
Häufig	Verstopfung, Dyspepsie, Blähungen
Gelegentlich	Ileus, Subileus, Darmobstruktion, Reizkolon-Syndrom, Ösophagitis, Stomatitis, weicher Stuhl, Verdauungsstörungen, nicht näher bestimmte Magen-Darm-Beschwerden, Mundtrockenheit, Zahnerkrankungen, Ruktation
Selten	Intestinale Perforation
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	
Gelegentlich	Alopezie, vermehrtes Schwitzen
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>	
Gelegentlich	Arthralgie, Myalgie, Osteoporose
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	
Gelegentlich	Asthenie, Brustschmerz, Müdigkeit, Unwohlsein, periphere Ödeme, Schmerzen, Durst
<b>Untersuchungen</b>	
Gelegentlich	Anstieg der Blutwerte von Aluminium, 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 Lanthancarbonat-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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
Traisengasse 5  
1200 Wien  
ÖSTERREICH  
Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
Website: <http://www.basg.gv.at/>

## **4.9 Überdosierung**

Fälle von Überdosierung wurden nicht gemeldet. 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: Mittel zur Behandlung der Hyperkaliämie und Hyperphosphatämie, ATC-Code: V03A E03.

Fosrenol enthält Lanthancarbonat-Hydrat. Die Wirkung von Lanthancarbonat-Hydrat als Phosphatbinder ist abhängig von der hohen Affinität der im sauren Milieu des Magens aus dem Karbonatsalz freigesetzten Lanthanionen 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 als wirksamen Vergleich Kalziumcarbonat. 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 Dosisfindung von Lanthancarbonat 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 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 aktive Vergleichsstudie zeigte, dass die Serumphosphatspiegel am Ende der 5-wöchigen Dosisfindungsphase 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 prozentuelle Anteil der randomisierten Patienten mit kontrollierten Serumphosphatspiegeln in beiden Behandlungsgruppen ähnlich, d. h. 29% unter Lanthan-Therapie und 30% unter Kalziumcarbonat-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 Hyperkalzämie unter Fosrenol 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 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 Lanthancarbonat behandelt wurden, stieg die Lanthankonzentration in den Knochen in den ersten 12 Monaten der Lanthancarbonatbehandlung 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 Kalziumcarbonat 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*

Es wurde eine Open-Label-Studie durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Fosrenol bei hyperphosphatämischen pädiatrischen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung unter Dialysebedingungen zu untersuchen. Diese Studie erreichte nicht die ursprünglich geplante Stichprobengröße, die für einen statistischen Nichtunterlegenheitsvergleich mit Kalziumcarbonat erforderlich ist, so dass nur eine deskriptive Analyse der endgültigen Daten durchgeführt wurde. Von den 52 Patienten in der FAS-Population, die zusammen in den Teilen 2b und 3 mit Lanthancarbonat behandelt wurden, nahmen 51 Patienten an Teil 2b teil und 10 brachen die Studie ab; 42 Patienten nahmen an Teil 3 teil und 7 brachen die Studie ab; die Gesamtexposition betrug 26,8 Patientenjahre; die Beobachtungszeit betrug 36,8 Patientenjahre.

Nach einer 8-wöchigen Behandlung mit Fosrenol erreichten 35 % der Probanden in der primären Analysepopulation 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 unter Dialyse, denen eine mittlere Tagesdosis von 1705 mg (Median 1500 mg) verabreicht wurde, wurden keine neuen signifikanten Sicherheitsprobleme mit Lanthanarbonat 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 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 Lanthanarbonat-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

Lanthanarbonat-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 ( $\pm$  SD) Höchstkonzentrationen im Plasma bei 1,06 ( $\pm$  1,04) ng/ml und die mittlere  $AUC_{last}$  betrug 31,1 ( $\pm$  40,5) ng.h/ml. Die regelmäßige Überwachung der Blutspiegel von 1707 Dialysepatienten, die Lanthanarbonat-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 Lanthanarbonat-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 und zwar vorwiegend in Knochen, Leber und im Magen-Darm-Trakt, einschließlich der mesenterialen Lymphknoten, beobachtet. 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 einen scheinbaren Steady-State, wie 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 prozentuelle 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 Lanthanarbonat keine unerwünschten Wirkungen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). (Siehe Abschnitt 5.1 für Informationen bezüglich der Veränderungen der Lanthankonzentrationen in Knochenbiopsien von Dialysepatienten nach einem Jahr Behandlung mit Lanthan-haltigen versus Kalzium-haltigen Phosphatbindern).

Die mittlere Lanthan- $C_{\max}$  und  $AUC_{\text{last}}$  bei Kindern (< 12 Jahre), die eine Einzeldosis von 500 mg Lanthancarbonat erhielten, betrug etwa ein Drittel der Werte bei jenen Jugendlichen ( $\geq 12$  Jahre), die 1000 mg Lanthancarbonat erhielten (mittlere  $C_{\max}$  0,214 ng/ml vs. 0,646 ng/ml und mittlere  $AUC_{\text{last}}$  2,57 ng·h/ml vs. 8,31 ng·h/ml).

#### Biotransformation

Lanthan wird nicht metabolisiert.

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, chronischen Toxizität, Fertilität oder Genotoxizität lassen die nichtklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

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

Bei Ratten, die ab dem 6. Trächtigkeitstag bis zum 20. Tag nach dem Werfen hohe Dosen Lanthancarbonat-Hydrat erhalten hatten, zeigten die Muttertiere keine Wirkungen. Bei den Jungtieren wurden jedoch Gewichtsreduktionen 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 verringertem Futterverzehr und verminderter Körpergewichtszunahme, Zunahme von Prä- und Postimplantationsverlusten zu beobachten, und die Jungtiere wiesen ein verringertes Gewicht 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 Magendrüsenadenomen festzustellen. Diese neoplastische Reaktion bei der Maus wurde auf eine Verschlimmerung spontaner pathologischer Magenveränderungen zurückgeführt und ihr wurde nur eine geringe klinische Bedeutung beigemessen.

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Lanthan sich in den Geweben, und zwar vorwiegend im Magen-Darm-Trakt, in den mesenterialen Lymphknoten, in der Leber und in Knochen ablagert (siehe Abschnitt 5.2). Lebenslange Studien an gesunden Tieren ergaben jedoch keine Anhaltspunkte für Gefahren für den Menschen durch die Anwendung von Fosrenol. Spezifische Studien zur Immuntoxizität wurden nicht durchgeführt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Dextrate (hydratisiert)  
Hochdisperses wasserfreies Siliciumdioxid  
Magnesiumstearat.

### **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 manipulationssicheren Polypropylen-Schraubdeckel.

#### *Packungsgrößen*

250 mg: 90 Tabletten.

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  
Irland

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

250 mg: Z.Nr.: 1-25966

500 mg: Z.Nr.: 1-25967

750 mg: Z.Nr.: 1-25968

1000 mg: Z.Nr.: 1-25969

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. August 2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. März 2014

**10. STAND DER INFORMATION**

Februar 2025

**REZEPTPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig