



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Fosrenol® 750 mg Pulver zum Einnehmen.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Beutel enthält 750 mg Lanthan (als Lanthan(III)-carbonat \times H₂O).

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jeder Beutel enthält außerdem 641,7 mg Stärkehdrolysat, das eine Glucose-Quelle ist.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zum Einnehmen.

Weißes bis cremefarbenes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Fosrenol wird angewendet bei erwachsenen Patienten als phosphatbindendes Mittel zur Kontrolle einer Hyperphosphatämie bei Patienten mit chronischem Nierenversagen, die eine Hämodialyse oder kontinuierliche ambulante Peritonealdialyse (CAPD) erhalten. Fosrenol ist außerdem angezeigt bei erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, die keine Dialyse erhalten, deren Phosphat Spiegel im Serum $\geq 1,78$ mmol/l liegt und bei denen die Kontrolle der Serumphosphat Spiegel nicht allein durch eine phosphatarme Ernährung möglich ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Fosrenol ist ein Arzneimittel zum Einnehmen.

Fosrenol Pulver zum Einnehmen sollte mit einer kleinen Menge weicher Nahrungsmittel (z. B. Apfelmus oder Ähnliches) gemischt und anschließend sofort (innerhalb von 15 Minuten) verzehrt werden. Der Beutel darf erst unmittelbar vor der Einnahme geöffnet werden. Nachdem Fosrenol Pulver zum Einnehmen mit Nahrung gemischt wurde, darf es nicht zur späteren Verwendung aufbewahrt werden. Da Fosrenol Pulver zum Einnehmen unlöslich ist, darf es zur Anwendung nicht in Flüssigkeit aufgelöst werden.

Erwachsene einschließlich älterer Patienten (> 65 Jahre)

Fosrenol muss zu oder unmittelbar nach einer Mahlzeit eingenommen werden. Die Tagesdosis sollte auf mehrere Mahlzeiten aufgeteilt werden. Zur Kontrolle der Phosphat- und Flüssigkeitsaufnahme müssen die Patienten die empfohlenen Ernährungsvorschriften einhalten. Fosrenol wird als Pulver zum Einnehmen angeboten, das mit weichen Nahrungsmitteln zu mischen ist. Auf diese Weise wird eine Aufnahme von zusätzlicher Flüssigkeit vermieden. Alle 2 bis 3 Wochen müssen eine Kontrolle der Phosphat Spiegel im Serum und eine Titrierung der Fosrenol-Dosis erfolgen, bis ein akzeptabler Phosphat Spiegel erreicht wurde. Anschließend sollten die Spiegel regelmäßig überwacht werden. Die Titrierung der Dosis kann mithilfe der Kautabletten-Formulierung erfolgen, da diese in verschiedenen Stärken verfügbar sind, was eine Dosiserhöhung in kleineren Schritten ermöglicht.

Mit Dosierungen von 750 mg täglich wurde eine Kontrolle der Serumphosphat Spiegel nachgewiesen. Die in den klinischen Studien an einer begrenzten Anzahl Patienten beurteilte Maximaldosis betrug 3750 mg. Patienten, die auf eine Lanthan-Therapie ansprechen, erreichen akzeptable Serumphosphat Spiegel normalerweise bei Dosierungen von 1500–3000 mg Lanthan pro Tag.

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.

Leberfunktionsstörung

Die Wirkung einer Leberfunktionsstörung auf die Pharmakokinetik von Fosrenol ist nicht beurteilt worden. Aufgrund des Wirkmechanismus des Arzneimittels und wegen des fehlenden Lebermetabolismus sollten die Dosen bei Leberfunktionsstörung nicht verändert 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 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 Jahre 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).

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.

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

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz kann sich eine Hypokalziämie entwickeln. Fosrenol enthält kein Calcium. Bei dieser Patientengruppe werden deshalb eine Kontrolle der Serumcalcium Spiegel 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 Gewebeanlagerung von Lanthan zur Folge haben (siehe Abschnitte 5.2 und 5.3). Da resorbierbares 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

Lanthanarbonat-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 Citrats keinen Einfluss auf die Resorption und die Pharmakokinetik von Lanthan.

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

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

In künstlichem Magensaft bildete Lanthancarboxid-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. Bei begleitender Anwendung dieser Substanzen wird deshalb empfohlen, einen Zeitraum von mindestens 2 Stunden vor und nach der Einnahme von Fosrenol abzuwarten.

In einer Einzeldosisstudie mit gesunden Freiwilligen reduzierte sich die Bioverfügbarkeit von oralem Ciprofloxacin bei gleichzeitiger Anwendung mit Fosrenol um etwa 50 %. Es wird empfohlen, orale Floxacillin-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 Arzneimittel erhalten, wird eine engmaschige Überwachung der TSH-Spiegel empfohlen.

Lanthancarboxid-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 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 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 der potenzielle Nutzen des Stillens für das Kind und der potenzielle Nutzen der Fosrenol-Therapie für die stillende Mutter berücksichtigt werden.

Fertilität

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

Die Sicherheit von Lanthancarboxid bei der Anwendung an Patienten ist in einer Reihe von klinischen Studien untersucht worden. 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; sie ließen im Allgemeinen bei fortgesetzter Einnahme 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 auf Seite 3.

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 Lanthancarboxid-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

Fälle von Überdosierung wurden nicht gemeldet. Die höchste Tagesdosis Lanthan, die bei gesunden Probanden im Rahmen einer Phase I-Studie angewendet wurde, waren 4718 mg über 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: V03AE03

Fosrenol enthält Lanthancarboxid-Hydrat. Die Wirkung von Lanthancarboxid-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.

Bei gesunden Probanden, die über einen Zeitraum von 3 Tagen dreimal täglich Fosrenol als Pulver zum Einnehmen bzw. als Kautabletten erhalten hatten, wurde anhand der Phosphatausscheidung über den Urin festgestellt, dass die Pharmakodynamik von Fosrenol Pulver zum Einnehmen der von Fosrenol Kautabletten entspricht.

Information aus Studien mit Kautabletten

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 Dosisanpassungsschema) und eine Studie umfasste Calciumcarbonat als wirksames Vergleichspräparat. Im Lauf dieser Studien erhielten 1016 Patienten Lanthancarboxid, 267 Calciumcarbonat und 176 Placebo.

In zwei placebokontrollierte randomisierte Studien wurden Dialysepatienten nach einer

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Gelegentlich	Gastroenteritis, Laryngitis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Gelegentlich	Eosinophilie
Endokrine Erkrankungen	
Gelegentlich	Hyperparathyroidismus
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig	Hypokalzämie
Gelegentlich	Hyperkalzämie, 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, Aufstoßen
Selten	Intestinale Perforation
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Gelegentlich	Alopezie, vermehrtes Schwitzen
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Gelegentlich	Arthralgie, Myalgie, Osteoporose
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Gelegentlich	Asthenie, Brustschmerz, Müdigkeit, Unwohlsein, periphere Ödeme, Schmerzen, Durst
Untersuchungen	
Gelegentlich	Anstieg der Blutwerte von Aluminium, 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.

* In einer klinischen Studie an gesunden Probanden traten gastrointestinale Nebenwirkungen nach der Anwendung von Fosrenol in der Formulierung als Pulver zum Einnehmen häufiger auf (13 Probanden, 18,3%) als nach der Anwendung von Fosrenol in Form von Kautabletten (4 Probanden, 6,6%).

Wash-out-Phase von früheren Phosphatbindern aufgenommen. Nach einer Dosistitration von Lanthanarbonat zur Erreichung eines Serumphosphatspiegels zwischen 1,3 und 1,8 mmol/l in einer Studie (Dosen bis zu 2250 mg/Tag) bzw. ≤ 1,8 mmol/l in einer zweiten Studie (Dosen bis zu 3000 mg/Tag) erfolgte eine Randomisierung der Patienten in die Lanthanarbonat-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 Lanthanarbonat-Therapie fortsetzten. Ein Therapieansprechen ließ sich bei 61 % der Patienten unter Lanthanarbonat-Behandlung aufrechterhalten, verglichen mit 23 % der Placebo-Gruppe.

Die aktive Vergleichsstudie zeigte, dass die Serumphosphatspiegel am Ende der 5-wöchigen Dosistitrationphase bei 51 % der Patienten in der Lanthan-Gruppe auf den Zielwert von 1,8 mmol/l gesenkt worden waren (gegenüber 57 % der Patienten in der

Calciumcarbonat-Gruppe). 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 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 Anwendung von Lanthanarbonat 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 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 anhand der gemittelten Daten eine Tendenz 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 Lanthanarbonat behandelt wurden, stieg die Lanthankonzentration in den Knochen in den ersten 12 Monaten der Lanthanarbonatbehandlung 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 in der einen Studie für Fosrenol oder Calciumcarbonat und in einer zweiten Studie für Fosrenol oder eine Alternativtherapie randomisiert worden waren, zeigten hinsichtlich einer Ausbildung von Mineralisationsdefekten keinerlei Unterschiede 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 Lanthanarbonat 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 Lanthan-carbonat 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 im Rahmen von klinischen Studien der Phase III erfolgte Messung der Hintergrundspiegel von Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, die nicht mit Lanthan-carbonat-Hydrat behandelt wurden, ergab Plasmakonzentrationen von < 0,05 bis 0,90 ng/ml sowie Konzentrationen von < 0,006 bis 1,0 µg/g in Knochenbiopsien.

Resorption

Bei gesunden Probanden, die über einen Zeitraum von 3 Tagen dreimal täglich Fosrenol als Pulver zum Einnehmen bzw. als Kautabletten erhalten hatten, war die systemische Lanthan-Exposition (ermittelt über AUC_{0-48} und C_{max}) nach der Anwendung von Fosrenol Pulver zum Einnehmen etwa 30 % höher und stärker variierend als nach der Anwendung von Fosrenol Kautabletten. Verglichen mit den aus der Anwendung der Kautabletten gewonnenen Daten (siehe unten) entspricht die systemische Exposition nach der Anwendung des Pulvers zum Einnehmen immer noch einer absoluten Bioverfügbarkeit von < 0,002 %.

Bei Kindern und Jugendlichen mit Hyperphosphatämie und dialysepflichtiger chronischer Nierenerkrankung, die morgens nach dem Frühstück Fosrenol Pulver zum Einnehmen erhielten, wurde Lanthan langsam resorbiert. Die typische t_{max} lag zwischen 3 und 8 Stunden nach der Einnahme, eine t_{max} von bis zu 12 bis 24 Stunden nach einer Einzeldosis war jedoch möglich. Das pharmakokinetische Profil von Lanthan bei pädiatrischen Patienten wies eine hohe Variabilität auf, mit einem Variationskoeffizienten [coefficient of variation (CV)] für die C_{max} und AUC von Lanthan von über 100 %. Die $t_{1/2}$ für Lanthan konnte nicht bei allen Teilnehmern geschätzt werden, aber die mittlere $t_{1/2}$ lag bei etwa 19 Stunden (Schwankungsbereich: 5 bis 35 Stunden).

Information aus den Studien mit Kautabletten

Lanthan-carbonat-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 Einzeldosis von 250 bis 1000 mg Lanthan einen dosisabhängigen Anstieg von Plasma-AUC und C_{max} , der jedoch nicht proportional war und mit einer durch die Auflösung begrenzten Resorption übereinstimmte. Die apparente Eliminations-Halbwertszeit 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 im Plasma (\pm Std.abw.) 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 Lanthan-carbonat-Hydrat über einen Zeitraum von bis zu 2 Jahren einnahmen, zeigte über diesen Zeitraum keinen Anstieg der Lanthan-konzentrationen im Plasma.

Verteilung

Nach wiederholter oraler Verabreichung von Lanthan-carbonat-Hydrat kommt es weder bei Patienten noch beim Tier zu einer Anreicherung von Lanthan im Plasma. Die kleine Fraktion von resorbiertem Lanthan bei oraler Anwendung 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 Gastrointestinaltrakt, einschließlich der mesenterialen Lymphknoten. In tierexperimentellen Langzeitstudien stiegen die Lanthankonzentrationen in mehreren Geweben, einschließlich Gastrointestinaltrakt, Knochen und Leber, im Lauf der Zeit auf Spiegel an, die um mehrere Größenordnungen über den Konzentrationen im Plasma lagen. In einigen Geweben (z. B. in der Leber), erreichte Lanthan einen scheinbaren Steady State, während die Spiegel im Gastrointestinaltrakt 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 in den Knochen zurückbleibende mittlere prozentuale Anteil 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 Lanthan-carbonat keine unerwünschten Wirkungen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). (Siehe Abschnitt 5.1 zu Informationen bezüglich der Veränderungen der Lanthankonzentrationen in Knochenbiopsien von Dialysepatienten nach einem Jahr Behandlung mit lanthanhaltigen versus calciumhaltigen Phosphatbindern).

Die mittlere C_{max} und AUC_{last} von Lanthan bei Kindern (< 12 Jahren), die eine Einzeldosis von 500 mg Lanthan-carbonat erhiel-

ten, lagen bei etwa einem Drittel der Werte bei Jugendlichen (\geq 12 Jahren), die 1000 mg Lanthan-carbonat 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 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 die Fäzes 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 Gesamt-Plasma-Clearance entspricht). Nach intravenöser Anwendung an Tieren 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 Lanthan-carbonat-Hydrat die gastrische Azidität bei Ratten.

Bei Ratten, die ab dem 6. Trächtigkeitstag bis zum 20. Tag nach dem Werfen hohe Dosen Lanthan-carbonat-Hydrat erhalten hatten, zeigten sich keine Auswirkungen auf die Muttertiere. Bei den Jungtieren 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 Lanthan-carbonat-Hydrat behandelt wurden, waren bei den Muttertieren Toxizitätserscheinungen mit verringerter Futteraufnahme und verminderter Körpergewichtszunahme sowie eine Zunahme von Prä- und Postimplantationsverlusten zu beobachten, und die Jungtiere wiesen ein verringertes Geburtsgewicht auf.

Lanthan-carbonat-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 Hyperplasien des Magens festzustellen. Diese neoplastische Reaktion bei der Maus wurde auf eine Verschlimmerung spontaner pathologischer Magenveränderungen zurückgeführt. Ihr wurde nur eine geringe klinische Bedeutung beigemessen.

Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Lanthan sich in den Geweben, und



zwar vorwiegend im Gastrointestinaltrakt, in den mesenterialen Lymphknoten, in der Leber und in Knochen abgelagert (siehe Abschnitt 5.2). Lebenslange Studien an gesunden Tieren ergaben jedoch keine Hinweise auf 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

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

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

2,1 g Pulver zum Einnehmen in Beuteln aus Polyethylenterephthalat/Aluminium/Polyethylen-Verbundfolie.

Packungsgröße: 90 Beutel (der Umkarton enthält 9 Kartons mit je 10 Beuteln).

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. ZULASSUNGSNUMMER(N)

84928.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
26 Juni 2012
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