

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fosrenol 750 mg poeder voor oraal gebruik.  
Fosrenol 1000 mg poeder voor oraal gebruik.

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk sachet bevat 750 mg lanthaan (als lanthaancarbonaathydraat).  
Elk sachet bevat 1000 mg lanthaan (als lanthaancarbonaathydraat).

#### Hulpstof met bekend effect:

750 mg: Elk sachet bevat tevens 641,7 mg dextraten, die glucose bevatten.  
1000 mg: Elk sachet bevat tevens 855,6 mg dextraten, die glucose bevatten.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

### 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oraal gebruik.

Wit tot gebroken wit poeder.

### 4. KLINISCHE GEGEVENS

#### 4.1 Therapeutische indicaties

Fosrenol is geïndiceerd voor gebruik bij volwassen patiënten als een fosfaatbinder voor gebruik bij het onder controle houden van hyperfosfatemie bij patiënten met chronisch nierfalen die hemodialyse of continue ambulante peritoneale dialyse (CAPD) ondergaan. Fosrenol is ook geïndiceerd voor gebruik bij volwassen patiënten met een chronische nierziekte die geen dialyse ondergaan, met een serumfosfaatspiegel van  $\geq 1,78$  mmol/L, waarbij een fosfaatarm dieet op zich niet volstaat om de serumfosfaatspiegel te controleren.

#### 4.2 Dosering en wijze van toediening

Fosrenol is voor orale toediening.

Fosrenol poeder voor oraal gebruik moet gemengd worden met een kleine hoeveelheid zacht voedsel (bijv. appelmoes of een gelijkaardig voedingsmiddel) en moet onmiddellijk worden ingenomen (binnen de 15 minuten). Het sachet mag pas net voor het gebruik worden geopend. Zodra Fosrenol poeder voor oraal gebruik met voedsel is gemengd, mag het niet meer worden bewaard voor later gebruik. Fosrenol poeder voor oraal gebruik is niet oplosbaar en mag bijgevolg niet in een vloeistof worden opgelost voor toediening.

#### *Volwassenen, inclusief ouderen (>65 jaar)*

Fosrenol dient bij of onmiddellijk na de maaltijd worden ingenomen, waarbij de dagelijkse dosis over de maaltijden moet worden verdeeld. Patiënten moeten zich houden aan hun aanbevolen dieet om de inname van fosfaten en vloeistof onder controle te houden. Fosrenol is beschikbaar als een poeder voor oraal gebruik dat met zacht voedsel moet worden gemengd, waardoor er geen bijkomende vloeistoffen moeten worden ingenomen. Om de 2 tot 3 weken moeten de serumfosfaatspiegels

gecontroleerd worden en de dosis Fosrenol aangepast worden, totdat aanvaardbare serumfosfaatspiegels zijn bereikt, met daarna regelmatige controle. De dosis kan worden aangepast met de Fosrenol kauwtabletten, die in een aantal sterktes beschikbaar zijn, waardoor men de dosis in kleinere stappen kan verhogen.

Controle van de serumfosfaatspiegel is aangetoond bij doses vanaf 750 mg per dag. De maximale dosis onderzocht in klinische onderzoeken bij een beperkt aantal patiënten, is 3750 mg. Patiënten die op een behandeling met lanthaan reageren, bereiken doorgaans aanvaardbare serumfosfaatspiegels bij doses van 1500-3000 mg lanthaan per dag.

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Fosrenol bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld (zie rubrieken 4.8 en 5.1). De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in de rubrieken 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

#### *Leverinsufficiëntie*

Het effect van leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek van Fosrenol is niet vastgesteld. Vanwege het werkingsmechanisme en het gebrek aan levermetabolisme moeten de doseringen bij leverinsufficiëntie niet worden aangepast, maar patiënten moeten wel zorgvuldig opgevolgd worden (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Hypofosfatemie.

### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

Bij dieronderzoek met Fosrenol is ophoping van lathaan in weefsels aangetoond. In 105 botbiopten van patiënten die met Fosrenol werden behandeld, waarvan sommige gedurende maximaal 4,5 jaar, werd er na verloop van tijd een verhoogde lanthaanspiegel waargenomen (zie rubriek 5.1). Er zijn gevallen van ophoping van lanthaan in het darmslijmvlies gemeld, vooral na langdurig gebruik. Lanthaanneerslag in het slijmvlies van het maag-darmkanaal wordt endoscopisch aangetoond als witte laesies met verschillende grootten en vormen. Ook werden er in gastroduodenaal slijmvlies pathologische kenmerken met lanthaanneerslag geïdentificeerd, zoals chronische of actieve ontsteking, glanduleuze atrofie, veranderingen in het regeneratievermogen, foveolaire hyperplasie, intestinale metaplasie en neoplasie.

De toepassing van Fosrenol in klinisch onderzoek dat langer dan 2 jaar duurde, is tot op heden beperkt. Behandeling van proefpersonen met Fosrenol gedurende tot aan maximaal 6 jaar heeft geen verandering in de baten/risicoverhouding aangetoond.

Er zijn gevallen geweest van gastro-intestinale obstructie, ileus, subileus en gastro-intestinale perforatie, die werden gemeld in verband met lanthaan. In sommige van deze gevallen was een operatie of ziekenhuisopname noodzakelijk (zie rubriek 4.8).

Behandeling met lanthaan bij patiënten met een verhoogde gevoeligheid voor gastro-intestinale obstructie, ileus, subileus en perforatie, bijvoorbeeld bij patiënten met een afwijkende gastro-intestinale anatomie (bijv. divertikelaandoening, peritonitis, voorgeschiedenis van gastro-intestinale operatie, gastro-intestinale kanker en gastro-intestinale ulcera, hypomotiliteitsstoornissen (bijv. constipatie, diabetische gastroparese) en bij proefpersonen met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze deze effecten versterken, mogen alleen worden gebruikt na zorgvuldige overweging.

Voor alle proefpersonen dienen artsen en patiënten alert te zijn voor symptomen van maagdarfstelselaandoeningen, met name constipatie en abdominale pijn/distensie, wat op een darmobstructie, ileus of subileus kan wijzen tijdens de behandeling met lanthaancarbonaat.

Stopzetting van de behandeling met lanthaancarbonaat wordt aanbevolen bij patiënten bij wie ernstige constipatie of andere ernstige gastro-intestinale tekenen en symptomen ontstaan, ongeacht predisponerende aandoeningen.

Patiënten met een acute maagzweer, colitis ulcerosa, de ziekte van Crohn of een darmobstructie werden niet opgenomen in klinisch onderzoek met Fosrenol.

Patiënten met nierinsufficiëntie kunnen hypocalciëmie ontwikkelen. Fosrenol bevat geen calcium. Bij deze patiëntenpopulatie dienen de serumcalciumspiegels daarom op regelmatige tijdstippen gecontroleerd te worden en er dienen geschikte supplementen te worden gegeven.

Lanthaan wordt niet door leverenzymen gemetaboliseerd, maar wordt hoogstwaarschijnlijk uitgescheiden in de gal. Aandoeningen die tot een belangrijke vermindering van de galstroom leiden, zouden in verband kunnen worden gebracht met een accumularend vertraagde klaring van lanthaan, wat kan resulteren in een verhoogde plasmaconcentratie en een toegenomen ophoping van lanthaan in weefsels (zie rubrieken 5.2 en 5.3). Omdat geabsorbeerd lanthaan voornamelijk door de lever wordt geëlimineerd, wordt aanbevolen om regelmatig leverfunctietesten uit te voeren.

Fosrenol moet gestaakt worden indien hypofosfatemie optreedt.

Bij patiënten die lanthaancarbonaat gebruiken, kunnen röntgenfoto's van de buik een radio-opaak aanzien hebben dat typerend is voor een contrastmiddel.

Patiënten met zeldzame glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Lanthaancarbonaathydraat kan de pH van de maag verhogen. Het wordt aanbevolen om stoffen waarvan bekend is dat ze interactie geven met antacida (bijv. chloroquine, hydroxychloroquine en ketoconazol) niet binnen 2 uur voor of na dosering met Fosrenol in te nemen.

Bij gezonde proefpersonen werden de absorptie en de farmacokinetiek van lanthaan niet beïnvloed door gelijktijdige toediening van citraat.

In klinisch onderzoek werden serumspiegels van vetoplosbare vitaminen A, D, E en K niet beïnvloed door toediening van Fosrenol.

Onderzoek met vrijwillige proefpersonen heeft aangetoond dat gelijktijdige toediening van Fosrenol met digoxine, warfarine of metoprolol geen klinisch relevante veranderingen laten zien in de farmacokinetische profielen van deze geneesmiddelen.

In gesimuleerd maagsap vormde lanthaancarbonaathydraat geen onoplosbare complexen met warfarine, digoxine, furosemide, fenytoïne, metoprolol of enalapril, wat wijst op een minimaal effect op de absorptie van deze geneesmiddelen.

Interacties met geneesmiddelen zoals tetracycline en doxycycline zijn in theorie echter mogelijk en wanneer deze middelen gelijktijdig moeten worden toegediend, wordt aanbevolen ze niet binnen 2 uur voor of na de toediening van Fosrenol in te nemen.

In een onderzoek met gezonde vrijwilligers nam de biologische beschikbaarheid van oraal ciprofloxacin met ongeveer 50% af na toediening van een eenmalige dosis Fosrenol. Het is aanbevolen om formuleringen van oraal floxacine tenminste 2 uur voor of 4 uur na Fosrenol in te nemen.

Er werd vastgesteld dat fosfaatbinders (inclusief Fosrenol) de absorptie van levothyroxine verminderen. Bijgevolg mogen geneesmiddelen voor schildklierhormoonsuppletie therapie niet binnen de 2 uur voor of na toediening van Fosrenol worden ingenomen en wordt aanbevolen om bij patiënten die beide geneesmiddelen krijgen toegediend de TSH-spiegel nauwgezet te controleren.

Lanthaancarbonaathydraat is geen substraat voor cytochroom-P450 en heeft geen significant beperkend effect op de werking van de belangrijke menselijke cytochroom-P450 iso-enzymen, CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9 of CYP2C19 *in vitro*.

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### Zwangerschap

Er zijn geen toereikende gegevens over het gebruik van Fosrenol bij zwangere vrouwen.

Eén onderzoek bij ratten toonde reproductieve foetotoxiciteit aan (vertraagd openen van de ogen en vertraagde seksuele rijping) en lager gewicht van de pup bij hoge doses (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is niet bekend. Fosrenol wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap.

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of lanthaan in de moedermelk wordt uitgescheiden. De uitscheiding van lanthaan in melk is niet bestudeerd bij dieren. Een beslissing over het voortzetten/stoppen van de borstvoeding of het voortzetten/stoppen van de behandeling met Fosrenol moet zorgvuldig overwogen worden, rekening houdende met de mogelijke voordelen van borstvoeding voor het kind en de mogelijke voordelen van behandeling met Fosrenol voor de zogende moeder.

##### Vruchtbaarheid

Er zijn geen vruchtbaarheidsgegevens beschikbaar over lanthaancarbonaat bij de mens. In toxicologisch onderzoek bij ratten had lanthaancarbonaat geen negatieve invloed op de vruchtbaarheid.

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Fosrenol kan duizeligheid en vertigo veroorzaken welke de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen, kunnen aantasten.

#### 4.8 Bijwerkingen

De veiligheid van lanthaancarbonaat voor gebruik bij de mens is onderzocht in een aantal klinische studies. De meest gerapporteerde bijwerkingen, met uitzondering van hoofdpijn en allergische huidreacties, hebben betrekking op het maag-darmstelsel. Deze kunnen tot een minimum beperkt worden door Fosrenol met voedsel in te nemen en nemen over het algemeen na verloop van tijd af bij voortgezette dosering (zie rubriek 4.2).

De volgende rangschikking werd gebruikt voor de frequentie van bijwerkingen: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); zeer zelden ( $< 1/10.000$ ), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

<b>Infecties en parasitaire aandoeningen</b>	
Soms	Gastro-enteritis, laryngitis
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	
Soms	Eosinofilie
<b>Endocriene aandoeningen</b>	
Soms	Hyperparathyroïdie

<b>Voedings- en stofwisselingsstoornissen</b>	
Vaak	Hypocalciëmie
Soms	Hypercalciëmie, hyperglycemie, hyperfosfatemie, hypofosfatemie, anorexie, verhoogde eetlust
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	
Zeer vaak	Hoofdpijn
Soms	Duizeligheid, smaakverandering
<b>Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen</b>	
Soms	Vertigo
<b>Maagdarmstelselaandoeningen*</b>	
Zeer vaak	Buikpijn, diarree, misselijkheid, braken
Vaak	Constipatie, dyspepsie, flatulentie
Soms	Ileus, subileus, darmobstructie, prikkelbaredarmsyndroom, oesofagitis, stomatitis, dunne stoelgang, indigestie, maagdarmstelselaandoening (niet nader gespecificeerd), droge mond, tandaandoening, oprisping
Zelden	Darmperforatie
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	
Soms	Alopecia, meer zweten
<b>Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen</b>	
Soms	Artralgie, myalgie, osteoporose
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	
Soms	Asthenie, pijn op de borst, vermoeidheid, malaise, perifeer oedeem, pijn, dorst
<b>Onderzoeken</b>	
Soms	Verhoogde aluminiumconcentratie in het bloed, verhoogd GGT, verhogingen in levertransaminasen, verhoogde alkalische fosfatase, gewichtsverlies
Niet bekend	Productresidu aanwezig <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zie de waarschuwing omtrent lanthaan-neerslag in het slijmvlies van het maag-darmkanaal in rubriek 4.4

\*In een klinisch onderzoek bij gezonde proefpersonen was de incidentie van bijwerkingen op het maag-darmkanaal hoger na toediening van het Fosrenol poeder voor oraal gebruik (13 proefpersonen, 18,3%) dan na toediening van de Fosrenol kauwtabletten (4 proefpersonen, 6,6%).

#### Post-marketing-ervaring:

Bij gebruik van Fosrenol na het in de handel brengen zijn gevallen gemeld van allergische huidreacties (inclusief huiduitslag, urticaria en pruritus) die een nauwe tijdsgebonden relatie met lanthaancarbonaattherapie aantonen. Zowel bij de groepen met Fosrenol als bij de groepen met placebo/actieve comparator werden in klinisch onderzoek allergische huidreacties met de frequentie 'zeer vaak' ( $\geq 1/10$ ) waargenomen.

Hoewel er nog een aantal geïsoleerde reacties zijn gemeld, worden geen van deze reacties bij deze patiëntenpopulatie als onverwacht beschouwd.

QT-veranderingen van voorbijgaande aard zijn opgemerkt, maar deze werden niet in verband gebracht met een toename van bijwerkingen op het hart.

### Pediatrische patiënten

Frequentie, type en ernst van de bijwerkingen bij kinderen zijn niet volledig vastgesteld. Onzekerheid bestaat vooral over de ophoping in het bot en het risico op groeivertraging met behandeling bij kinderen.

### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten  
Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou
----------------------------------	-------------------------------------

Website: [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be)

e-mail: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be)

## **4.9 Overdosering**

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd. Tijdens fase-I onderzoeken met gezonde vrijwilligers was de hoogste toegediende dagelijkse dosis lanthaan 4718 mg gedurende 3 dagen. De bijwerkingen die werden waargenomen, waren licht tot matig van ernst en omvatten misselijkheid en hoofdpijn.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddelen voor de behandeling van hyperkaliëmie en hyperfosfatemie. ATC-code: V03A E03.

Fosrenol bevat lanthaancarbonaathydraat. De werkzaamheid van lanthaancarbonaathydraat als een fosfaatbinder is afhankelijk van de hoge affiniteit van lanthaanionen, die vrijkomen uit het carbonaatzout in het zure milieu van de maag, voor fosfaat uit het voedsel. Er wordt onoplosbaar lanthaanfosfaat gevormd, dat de absorptie van fosfaat uit het maagdarmkanaal vermindert.

Bij gezonde proefpersonen die 3 maal per dag gedurende 3 dagen Fosrenol kregen toegediend in de vorm van poeder voor oraal gebruik of kauwtabletten, werd vastgesteld dat de farmacodynamiek van Fosrenol poeder voor oraal gebruik overeenkomt met die van Fosrenol kauwtabletten, en dit op basis van de fosfaatuitscheiding in de urine.

#### *Informatie uit onderzoek met kauwtabletten*

In totaal werden 1130 patiënten met chronisch nierfalen die hemodialyse of CAPD als onderhoudstherapie krijgen, bestudeerd in twee fase II- en twee fase III-onderzoeken. Drie onderzoeken waren placebo-gecontroleerd (1 vaste dosis en 2 getitreerde doseringen) en één bevatte calciumcarbonaat als werkzame comparator. Tijdens deze onderzoeken ontvingen 1016 patiënten lanthaancarbonaat, 267 ontvingen calciumcarbonaat en 176 ontvingen placebo.

In twee placebo-gecontroleerde, gerandomiseerde onderzoeken werden patiënten, die dialyse ondergingen, opgenomen na een uitwasperiode van eerder gebruikte fosfaatbinders. Na titratie van

lanthaancarbonaat teneinde een serumfosfaatspiegel te bereiken tussen 1,3 en 1,8 mmol/l in één onderzoek (doseringen van maximaal 2250 mg/dag), of  $\leq 1,8$  mmol/l in een tweede onderzoek (doseringen van maximaal 3000 mg/dag), werden patiënten gerandomiseerd naar een onderhoudsbehandeling met ofwel lanthaancarbonaat ofwel een placebo. Na de 4 weken durende gerandomiseerde placebo-gecontroleerde fase, steeg in beide onderzoeken de serumfosfaatconcentratie tussen de 0,5 en 0,6 mmol/l in de placebogroep in vergelijking met patiënten die de lanthaancarbonaatbehandeling kregen. 61% van de patiënten die lanthaancarbonaat kregen, behielden hun respons, vergeleken met 23% die placebo kregen.

Het actieve comparatoronderzoek heeft aangetoond dat na afloop van de 5-weken-durende titratieperiode de serumfosfaatspiegels tot targetspiegels van 1,8 mmol/l werden gereduceerd bij 51% van de lanthaangroep ten opzichte van 57% van de calciumcarbonaatgroep. Bij Week 25 was het percentage gerandomiseerde patiënten bij wie de serumfosfaatspiegel onder controle was binnen de twee behandelgroepen gelijk: 29% met lanthaan en 30% met calciumcarbonaat (met gebruik van een missen=falen-benadering). De gemiddelde verlagingen van de serumfosfaatspiegel waren in beide behandelingsgroepen gelijk.

Verder hebben langdurige verlengingsonderzoeken aangetoond dat de verlaging van fosfaatspiegels bij sommige patiënten behouden bleef na voortgezette toediening van lanthaancarbonaat gedurende een periode van ten minste 2 jaar.

In vergelijkende onderzoeken werd hypercalciëmie gemeld bij 0,4% van de patiënten behandeld met Fosrenol in vergelijking met 20,2% van de patiënten op calciumbinders. PTH-serumconcentraties kunnen fluctueren afhankelijk van de serumcalcium-, fosfaat- en vitamine-D-status van een patiënt. Er is geen direct effect aangetoond van Fosrenol op PTH-serumconcentraties.

Bij de langdurige botonderzoeken werd er in de controlepopulatie een trend waargenomen van een toename in de lanthaanspiegel in het bot ten opzichte van de gemiddelde data en nam de mediaan in drievoud toe ten opzichte van een uitgangswaarde van 53  $\mu\text{g}/\text{kg}$  na 24 maanden. Bij patiënten die werden behandeld met lanthaancarbonaat nam de lanthaanspiegel in het bot toe tijdens de eerste 12 behandelmaanden met lanthaancarbonaat tot een mediaan van 1328  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (variërend van 122 tot 5513  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ). De mediaanconcentratie en het bereik van de concentraties waren na 18 en 24 maanden gelijk aan 12 maanden. De mediaan na 54 maanden was 4246  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (variërend van 1673 tot 9792  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ).

Gepaarde botbiopsies (bij aanvang van het onderzoek en na één of twee jaar) bij patiënten die in één onderzoek willekeurig Fosrenol of calciumcarbonaat toegewezen kregen en bij patiënten die in een tweede onderzoek willekeurig Fosrenol of een alternatieve behandeling toegewezen kregen, vertoonden bij de groepen geen verschillen in de ontwikkeling van mineralisatiestoornissen.

#### *Pediatrische patiënten*

Een open-labelstudie werd uitgevoerd om de werkzaamheid en veiligheid van Fosrenol te onderzoeken bij patiënten met hyperfosfatemie die lijden aan chronisch nierfalen en dialyse ondergaan. Deze studie heeft niet de oorspronkelijk geplande steekproefgrootte bereikt die nodig is voor een statistische non-inferioriteitsvergelijking met calciumcarbonaat, dus werd alleen beschrijvende analyse uitgevoerd op de finale data. Onder de 52 patiënten in de *Full Analysis Set* (FAS) populatie, die blootgesteld waren aan lanthaancarbonaat in Deel 2b en 3 gecombineerd, 51 werden geïncludeerd en 10 stopten in Deel 2b; 42 patiënten werden geïncludeerd en 7 stopten in Deel 3; de totale blootstelling was 26,4 patiëntjaren; en de observatietijd was 36,8 patiëntjaren.

Na 8 weken behandeling met Fosrenol voldeed 35% van de proefpersonen in de primaire analysepopulatie aan het streefgehalte voor serumfosfaat volgens de *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI) (i.e.  $< 1,94$  mmol/l voor de leeftijd  $< 12$  jaar;  $< 1,78$  mmol/l voor de leeftijd tussen 12 en 18 jaar).

Geen nieuwe veiligheidsproblemen met lanthaancarbonaat werden vastgesteld in dit onderzoek bij pediatrie proefpersonen met chronische nierziekte die dialyse kregen en die een gemiddelde dagelijkse dosis van 1705 mg (mediaan 1500 mg) toegediend kregen.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Daar binding tussen lanthaan en fosfor uit het voedsel optreedt in het lumen van de maag en het bovenste deel van de dunne darm, is de therapeutische werkzaamheid van Fosrenol niet afhankelijk van lanthaanspiegels in het plasma.

Lanthaan is aanwezig in het milieu. Bepaling van achtergrondniveaus tijdens fase-III klinische onderzoeken bij patiënten met chronisch nierfalen die met carbonaathydraat zonder lanthaan werden behandeld, toonde concentraties aan van < 0,05 tot 0,90 ng/ml in plasma en < 0,006 tot 1,0 µg/g in botbiopten.

### Absorptie

Bij gezonde proefpersonen die Fosrenol 3 maal per dag gedurende 3 dagen kregen toegediend in de vorm van poeder voor oraal gebruik of kauwtabletten, was de systemische blootstelling aan lanthaan (op basis van  $AUC_{0-48}$  en  $C_{max}$ ) ongeveer 30% hoger en variabelere na toediening van Fosrenol poeder voor oraal gebruik dan na toediening van Fosrenol kauwtabletten. Bij vergelijking met de gegevens voor de kauwtabletten (zie hieronder), komt de systemische blootstelling na toediening van poeder voor oraal gebruik nog steeds overeen met een absolute biologische beschikbaarheid < 0,002%.

Bij kinderen en adolescenten met hyperfosfatemie die lijden aan chronisch nierfalen en dialyse ondergaan en die gedoseerd worden met oraal poeder in de ochtend na het ontbijt, werd lanthaan langzaam geabsorbeerd met  $t_{max}$ , meestal binnen 3 tot 8 uur na toediening, maar pas 12 tot 24 uur na een eenmalige dosis. Het farmacokinetische profiel van lanthaan bij de pediatrie patiënten vertoonde een hoge variabiliteit, waarbij de variatiecoëfficiënt (CV) voor lanthaan  $C_{max}$  en AUC groter was dan 100%. De  $t_{1/2}$  van lanthaan kon niet bij alle proefpersonen worden geschat, maar de gemiddelde  $t_{1/2}$  was ongeveer 19 uur (bereik, 5 tot 35 uur).

### *Informatie uit onderzoek met kauwtabletten*

Lanthaancarbonaathydraat heeft een lage oplosbaarheid in water (< 0,01 mg/ml bij pH 7,5) en wordt minimaal geabsorbeerd na orale toediening. Bij mensen is de absolute orale biologische beschikbaarheid naar schatting < 0,002%.

Na een enkele orale dosis van 250 tot 1000 mg lanthaan bij gezonde proefpersonen, namen de plasma-AUC en  $C_{max}$  toe in functie van de dosis, maar op een minder dan proportionele wijze overeenkomend met dissolutiebeperkte absorptie. De schijnbare plasma-eliminatiehalfwaardetijd bij gezonde proefpersonen was 36 uur.

Bij nierdialysepatiënten die gedurende 10 dagen 3 maal daags werden gedoseerd met 1000 mg lanthaan, was de gemiddelde ( $\pm$  sd) piekplasmaconcentratie 1,06 ( $\pm$  1,04) ng/ml en was de gemiddelde  $AUC_{last}$  31,1 ( $\pm$  40,5) ng·h/ml. Regelmatige bloedspiegelcontrole bij 1707 nierdialysepatiënten die gedurende maximaal 2 jaar lanthaancarbonaathydraat gebruikten, vertoonde gedurende deze tijd geen verhoging van plasma lanthaanconcentraties.

### Distributie

Herhaalde orale toediening van lanthaancarbonaathydraat bij patiënten of bij dieren leidt niet tot accumulatie van lanthaan in plasma. De kleine fractie van oraal toegediend lanthaan dat geabsorbeerd wordt, bindt voornamelijk aan plasmaproteïnen (> 99,7%) en werd bij dierproeven grotendeels gedistribueerd naar systemische weefsels, voornamelijk bot, lever en het maag-darmkanaal, met inbegrip van de mesenterische lymfeklieren. Tijdens langdurige dierproeven stegen na verloop van tijd lanthaanconcentraties in een aantal weefsels, waaronder het maag-darmkanaal, bot en lever tot spiegels die een aantal keren hoger waren dan die in plasma. In sommige weefsels werd een schijnbare steady state lanthaanspiegel verkregen (bijv. in de lever), terwijl spiegels in het maag-darmkanaal



toenamen met de duur van de behandeling. Na het stoppen met de behandeling varieerden de veranderingen in wefelslanthaanspiegels tussen de wefels. Een relatief hoge hoeveelheid lanthaan werd langer dan 6 maanden na het stoppen met de dosering vastgehouden in wefels (gemiddeld % vastgehouden in bot  $\leq 100\%$  (rat) en  $\leq 87\%$  (hond) en in de lever  $\leq 6\%$  (rat) en  $\leq 82\%$  (hond)). Er zijn geen bijwerkingen in verband gebracht met ophoping van lanthaan in wefels bij langdurige dierproeven met hoge orale lanthaancarbonaat (zie rubriek 5.3). (zie rubriek 5.1 voor informatie met betrekking tot veranderingen in lanthaanconcentraties in botbiopten van nierdialysepatiënten na behandeling van een jaar met lanthaanbevattende fosfaatbinders versus calciumbevattende fosfaatbinders).

De gemiddelde  $C_{\max}$ - en  $AUC_{\text{last}}$ -waarden voor lanthaan bij kinderen ( $< 12$  jaar) die een eenmalige dosis van 500 mg lanthaancarbonaat ontvangen, waren ongeveer eenderde van die van de adolescenten ( $\geq 12$  jaar) die 1000 mg lanthaancarbonaat ontvangen (gemiddelde  $C_{\max}$  0,214 ng/ml vs. 0,646 ng/ml en gemiddelde  $AUC_{\text{last}}$  2,57 ng·h/ml vs. 8,31 ng·h/ml, respectievelijk).

#### Biotransformatie

Lanthaan wordt niet gemetaboliseerd.

Onderzoek bij patiënten met chronisch nierfalen met een leverfunctiestoornis zijn niet uitgevoerd. Bij patiënten met reeds aanwezige leverfunctiestoornissen op het moment van inclusie in een Fase-III klinisch onderzoek, waren geen aanwijzingen van een verhoogde plasmablootstelling aan lanthaan of verslechterende leverfunctie na behandeling met Fosrenol gedurende perioden van maximaal 2 jaar.

#### Eliminatie

Lanthaan wordt voornamelijk uitgescheiden in de feces waarbij bij gezonde proefpersonen slechts ongeveer 0,000031% van een orale dosis wordt uitgescheiden via de urine (nierklaring ongeveer 1 ml/min, hetgeen  $< 2\%$  van de totale plasmaklaring vertegenwoordigt).

Na intraveneuze toediening bij dieren wordt lanthaan voornamelijk uitgescheiden in de feces (74% van de dosis) zowel via de gal als direct door de darmwand, waarbij uitscheiding via de nieren een minder belangrijke route was.

### **5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek**

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, vruchtbaarheid of genotoxiciteit.

Bij een veiligheidsfarmacologisch onderzoek bij de rat verlaagde lanthaancarbonaathydraat de zuurgraad in de maag.

Na toediening van hoge doses lanthaancarbonaathydraat aan ratten vanaf Dag 6 van de dracht tot Dag 20 post partum waren er geen maternale effecten te zien, maar een lager gewicht van de pup en vertraging in sommige ontwikkelingsmarkers (oog en vaginale opening) werden opgemerkt. Bij konijnen die hoge dagelijkse doses lanthaancarbonaathydraat gedurende de dracht kregen, werd maternale toxiciteit met verminderde voedselopname door de moeder en lichaamsgewichtstoename, verhoogde pre- en post-implantatieverliezen en lager gewicht van de pup opgemerkt.

Lanthaancarbonaathydraat was niet carcinogeen bij muizen of ratten. Bij muizen werd een verhoging in maagklieradenomen gezien in de groep met hoge dosis (1500 mg/kg/dag). De neoplastische reactie bij de muis wordt in verband gebracht met een verergering van spontane pathologische maagveranderingen en lijkt klinisch weinig van belang te zijn.

Dierproeven hebben ophoping van lanthaan in wefels aangetoond, voornamelijk in het maag-darmkanaal, in mesenterische lymfeklieren, lever en bot (zie rubriek 5.2). Levenslange onderzoeken

bij gezonde dieren wijzen echter niet op een gevaar voor de mens door het gebruik van Fosrenol. Er zijn geen specifieke immunotoxiciteitsonderzoeken uitgevoerd.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Dextraten (gehydrateerd)  
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide  
Magnesiumstearaat

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

3 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

750 mg: 2,1 g poeder voor oraal gebruik in sachets vervaardigd uit polyethyleen tereftalaat/aluminium/polyethyleen laminaat.  
1000 mg: 2,8 g poeder voor oraal gebruik in sachets vervaardigd uit polyethyleen tereftalaat/aluminium/polyethyleen laminaat.

Verpakkingsgrootte: 90 sachets (omdoos bevat 9 dozen met 10 sachets).

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Geen bijzondere vereisten.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

750 mg: BE433684  
1000 mg: BE433693

**9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/ VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 07 januari 2012  
Datum van laatste verlenging: 19 maart 2014

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Goedkeuringsdatum: 09/2023