Fosrenol

Samenvatting van de productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Fosrenol 250 mg, kauwtabletten
Fosrenol 500 mg, kauwtabletten
Fosrenol 750 mg, kauwtabletten
Fosrenol 1000 mg, kauwtabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke kauwtablet bevat lanthaancarbonaathydraat overeenkomend met 250 mg lanthaan.
Elke kauwtablet bevat lanthaancarbonaathydraat overeenkomend met 500 mg lanthaan.
Elke kauwtablet bevat lanthaancarbonaathydraat overeenkomend met 750 mg lanthaan.
Elke kauwtablet bevat lanthaancarbonaathydraat overeenkomend met 1000 mg lanthaan.

Hulpstof met bekend effect:
250 mg kauwtabletten bevatten ook gemiddeld 533 mg dextraten, die glucose bevatten.
500 mg kauwtabletten bevatten ook gemiddeld 1066 mg dextraten, die glucose bevatten.
750 mg kauwtabletten bevatten ook gemiddeld 1599 mg dextraten, die glucose bevatten.
1000 mg kauwtabletten bevatten ook gemiddeld 2132 mg dextraten, die glucose bevatten.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Kauwtablet.

250 mg: Witte, ronde, 13 mm, platte tabletten met schuine rand gemerkt aan de ene kant met S405/250.
500 mg: Witte, ronde, 18 mm, platte tabletten met schuine rand gemerkt aan de ene kant met S405/500.
750 mg: Witte, ronde, 20 mm, platte tabletten met schuine rand gemerkt aan de ene kant met S405/750.
1000 mg: Witte, ronde, 22 mm, platte tabletten met schuine rand gemerkt aan de ene kant met S405/1000.

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 peritoneaal dialyse (CAPD) ondergaan. Fosrenol is ook geïndiceerd voor gebruik bij volwassen patiënten met een chronische nieraandoening die geen dialyse ondergaan, met een serumfosfaatspiegel van ≥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 oraal gebruik.

De tabletten moeten worden gekauwd en niet in hun geheel worden doorgeslikt. Om het kauwen makkelijker te maken, mogen de tabletten worden fijngestampt. Waar Fosrenol poeder voor oraal gebruik beschikbaar is, kan het de kauwtabletten vervangen bij patiënten die moeite hebben met het kauwen van de tabletten (zie rubriek 4.4).

Volwassenen, inclusief ouderen (>65 jaar)
Fosrenol dient met voedsel of onmiddellijk na het eten ingenomen te worden, waarbij de dagelijkse dosis over de maaltijden verdeeld dient te worden. Patiënten dienen zich te houden aan aanbevolen diëten, om fosfaat- en vloeistofinname onder controle te houden. Fosrenol is een kauwtablet, zodat het niet nodig is om deze met extra vloeistof in te nemen. De serumfosfaatspiegels dienen gecontroleerd te worden en de dosis Fosrenol dient om de 2 tot 3 weken aangepast te worden tot acceptabele serumfosfaatspiegels zijn bereikt, met daarna regelmatige controle.

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 acceptabele 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.

Leverfunctiestoornis
De invloed van leverfunctiestoornis op de farmacokinetiek van Fosrenol werd nog niet onderzocht. Vanwege het werkingsmechanisme en het gebrek aan levermetabolisme moeten doses bij leverfunctiestoornis niet aangepast worden, maar moeten de patiënten zorgvuldig gecontroleerd 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.

Darmobstructie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

In dierproeven met Fosrenol is ophoping van lanthaan 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. Het gebruik van Fosrenol in klinisch onderzoek langer dan 2 jaar is momenteel 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. Bij proefpersonen met een bestaande darmobstructie is behandeling met lanthaan gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Voor alle proefpersonendienen artsen en patiënten alert te zijn voor symptomen van maagdarmstelselaandoeningen, 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 acute maagzweer, colitis ulcerosa, ziekte van Crohn of darmobstructie waren niet opgenomen in klinische studies met Fosrenol.

Fosrenol tabletten moeten volledig gekauwd worden en mogen niet in hun geheel worden ingeslikt (zie rubriek 4.2). Ernstige gastro-intestinale complicaties zijn gemeld in verband met Fosrenol tabletten die niet of onvolledig werden gekauwd.

Patiënten met nierinsufficiëntie kunnen hypocalciëmie ontwikkelen. Fosrenol bevat geen calcium. Serumcalciumspiegels dienen daarom met regelmatige tussenpozen voor deze patiëntenpopulatie 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 resulteren in een belangrijke vermindering van de galstroom zouden in verband gebracht kunnen worden met een accumulerend vertraagde klaring van lanthaan welke kan resulteren in hogere plasmaniveaus en verhoogde 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.

De behandeling met Fosrenol moet gestaakt worden indien hypofosfatemie optreedt.

Röntgenfoto's van de buik van patiënten die lanthaancarbonaat gebruiken, kunnen 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 zij interactie geven met antacida (bijv. chloroquine, hydroxychloroquine en ketoconazol), niet binnen 2 uur vóór of na dosering met Fosrenol in te nemen.

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

Tijdens klinische studies werden serumspiegels van in vet oplosbare vitamines A, D, E en K niet beïnvloed door toediening van Fosrenol.

Studies met menselijke vrijwilligers hebben 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, furesomide, fenytoïne, metoprolol of enalapril, wat wees 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 geadviseerd ze niet binnen 2 uur voor of na het nemen van Fosrenol in te nemen.

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

Er werd vastgesteld dat fosfaatbinders (inclusief Fosrenol) de absorptie van levothyroxine verminderen. Bijgevolg mag substitutietherapie met schildklierhormoon niet binnen de 2 uur vóór of na inname van Fosrenol plaatsvinden en wordt aanbevolen om bij patiënten die beide geneesmiddelen krijgen toegediend de TSH-spiegel regelmatiger te controleren.

Lanthaancarbonaathydraat is geen substraat voor cytochroom-P450 en heeft geen significant effect op de activiteiten 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 studie 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 potentiëlerisico 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 meest gerapporteerde bijwerkingen, met uitzondering van hoofdpijn en allergische huidreacties, zijn van gastro-intestinale aard; deze kunnen tot een minimum beperkt worden door het innemen van Fosrenol met voedsel en nam 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 (≥ 1/10); vaak (≥ 1/100, < 1/10); soms (≥ 1/1.000, < 1/100); zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000); zeer zelden (< 1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Infecties en parasitaire aandoeningen	
Soms	Gastro-enteritis, laryngitis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Soms	Eosinofilie
Endocriene aandoeningen	
Soms	Hyperparathyroïdie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Vaak	Hypocalciëmie
Soms	Hypercalciëmie, hyperglycemie, hyperfosfatemie, hypofosfatemie, anorexie, verhoogde eetlust
Zenuwstelselaandoeningen	
Zeer vaak	Hoofdpijn
Soms	Duizeligheid, smaakverandering
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	
Soms	Vertigo
Maagdarmstelselaandoeningen	
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
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Soms	Alopecia, meer zweten
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Soms	Artralgie, myalgie, osteoporose
Algemene aandoeningen	
Soms	Asthenie, pijn op de borst, vermoeidheid, malaise, perifeer oedeem, pijn, dorst
Onderzoeken	
Soms	Verhoogd aluminium, verhoging in GGT, verhogingen in hepatische transaminasen, verhoogde alkalische fosfatase, gewichtsverlies
Niet bekend	Productresidu aanwezig[1]

[1]Zie de waarschuwing omtrent lanthaanneerslag in het slijmvlies van het maag-darmkanaal in rubriek 4.4

Post-marketing-ervaring: Bij gebruik van Fosrenol na het in de handel brengen zijn gevallen gemeld van allergische huidreacties (inclusief

huiduitslag, urticaria en pruritus) wat een nauwe tijdgebonden relatie met lanthaancarbonaattherapie aantoont. 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' (≥ 1/10) waargenomen.

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

QT-veranderingen van voorbijgaande aard zijn opgemerkt maar deze werden niet in verband gebracht met een verhoging van hartbijwerkingen.

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
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie:
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd. Tijdens Fase-I studies met gezonde vrijwilligers was de hoogste toegediende dosis lanthaan 4718 mg gedurende 3 dagen. De opgetreden bijwerkingen waren mild tot matig 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.

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

In twee placebo-gecontroleerde, gerandomiseerde studies werden patiënten, die dialyse ondergingen, opgenomen na een washout van eerder gebruikte fosfaatbinders. Na titratie van lanthaancarbonaat teneinde een serumfosfaatspiegel te bereiken tussen 1,3 en 1,8 mmol/l in één studie (doseringen van maximaal 2250 mg/dag), of ≤ 1,8 mmol/l in een tweede studie (doseringen van maximaal 3000 mg/dag), werden patiënten gerandomiseerd voor een onderhoudsbehandeling met ofwel lanthaancarbonaat ofwel met een placebo. Na de 4 weken durende gerandomiseerde placebo-gecontroleerde fase, steeg de serumfosfaatconcentratie tussen de 0,5 en 0,6 mmol/l in de placebogroep, in beide studies, 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 serumfosfaatspiegels werden gereduceerd tot targetspiegels van 1,8 mmol/l aan het einde van de titratieperiode van 5 weken, bij 51% van de lanthaangroep in vergelijking tot 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 reducties in serumfosfaat waren in beide behandelingsgroepen gelijk.

Verder hebben langdurige verlengingsstudies behoud van effectieve controle van fosfaatspiegels bij sommige patiënten aangetoond, na voortgezette toediening van lanthaancarbonaat gedurende een periode van ten minste 2 jaar.

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

Bij de langdurige botstudies werd er in de controlepopulatie over tijd een trend waargenomen van een toename in de lanthaanspiegel in het bot vanaf de gemiddelde data en nam de mediaan in drievoud toe vanaf een baseline van 53 μg/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 μg/kg (range 122 tot 5513 μg/kg). De mediaan- en rangeconcentraties waren na 18 en 24 maanden gelijk aan 12 maanden. De mediaan na 54 maanden was 4246 μg/kg (range 1673 tot 9792 μg/kg).

Gepaarde botbiopsies (bij studieaanvang en na één of twee jaar) bij patiënten die in één studie willekeurig Fosrenol of calciumcarbonaat toegewezen kregen en bij patiënten die in een tweede studie 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 pediatrische 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 studies bij niet met lanthaancarbonaathydraat behandelde patiënten met chronisch nierfalen toonde concentraties aan van <0,05 tot 0,90 ng/ml in plasma en <0,006 tot 1,0 μg/g in botbiopsiemonsters.

Absorptie
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 doses van 250 tot 1000 mg lanthaan bij gezonde proefpersonen, namen de plasma-AUC en C_{max} toe als een 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 driemaal daags werden gedoseerd met 1000 mg lanthaan, was de gemiddelde (± sd) piekplasmaconcentratie 1,06 (± 1,04) ng/ml en was de gemiddelde AUC_{last} 31,1 (± 40,5) ng·uur/ml. Regelmatige bloedspiegelcontrole bij 1707 nierdialysepatiënten die gedurende maximaal 2 jaar lanthaan gebruikten vertoonden 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 maagdarmkanaal, met inbegrip van de mesenterische lymfeklieren. Tijdens langdurige dierproeven stegen na verloop van tijd lanthaanconcentraties in een aantal weefsels, waaronder het maagdarmkanaal, 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 maagdarmkanaal toenamen met de duur van de behandeling. Na stoppen met de behandeling varieerde de veranderingen in weefsellanthaanspiegels tussen de weefsels. Een relatief hoge hoeveelheid lanthaan werd langer dan 6 maanden na het stoppen met de dosering vastgehouden in weefsels (gemiddeld % vastgehouden in bot ≤ 100% (rat) en ≤ 87% (hond) en in de lever ≤ 6% (rat) en ≤ 82% (hond). Er zijn geen bijwerkingen in verband gebracht met ophoping van lanthaan in weefsels 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 lanthaan bevattende fosfaatbinders versus calcium bevattende fosfaatbinders).

De gemiddelde C_{max}- en AUC_{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 (≥12 jaar) die 1000 mg lanthaancarbonaat ontvangen (gemiddelde C_{max} 0,214 ng/ml vs. 0,646 ng/ml en gemiddelde AUC_{last} 2,57 ng·h/ml vs. 8,31 ng·h/ml, respectievelijk).

Biotransformatie
Lanthaan wordt niet gemetaboliseerd.

Studies bij patiënten met chronisch nierfalen met leverfunctiestoornis zijn niet uitgevoerd. Bij patiënten met reeds aanwezige leverfunctiestoornissen ten tijde van toegang tot Fase-III klinische studies, waren geen aanwijzingen van een verhoogde plasma-blootstelling aan lanthaan of verslechterende leverfunctie na behandeling met Fosrenol gedurende perioden van maximaal 2 jaar.

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

Na intraveneuze toediening bij dieren wordt lanthaan voornamelijk uitgescheiden in de faeces (74% van de dosis) zowel via de gal als direct door de gastro-intestinale wand, 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 veiligheidsfarmacologische studie bij de rat verlaagde lanthaancarbonaathydraat de zuurgraad in de maag.

Na toediening van hoge doses lanthaancarbonaathydraat aan ratten vanaf Dag 6 van de zwangerschap 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 ontvingen gedurende de zwangerschap, 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 weefsels aangetoond, voornamelijk in het maagdarmkanaal, mesenterische lymfeklieren, lever en bot (zie rubriek 5.2). Levenslange studies bij gezonde dieren wijzen echter niet op een gevaar voor de mens door het gebruik van Fosrenol. Er zijn geen specifieke immunotoxiciteitsstudies gedaan.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Dextraten (gehydrateerd)
Watervrij colloïdaal 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

Witte ronde HDPE-flessen met kindveilige polypropyleenschroefdop voorzien van een rayonveer en verzegeld.

Verpakkingsgrootten
250 mg: 90 tabletten.
500 mg: 20, 45 tabletten. Multiverpakking met 90 (2 verpakkingen met 45) kauwtabletten.
750 mg: 15, 45 tabletten. Multiverpakking met 90 (6 verpakkingen met 15) kauwtabletten.
1000 mg: 10, 15 tabletten. Multiverpakking met 90 (6 verpakkingen met 15) kauwtabletten.

Het is mogelijke dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

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

250 mg: BE279754
500 mg: BE279763
750 mg: BE279772
1000 mg: BE279781

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

Datum van eerste verlening van de vergunning : 30 januari 2006
Datum van laatste verlenging: 19 maart 2014

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

02/2025