Fosrenol

rÉSUMÉ des caractÉristiques du produit

1. DÉNOMINATION DU MEDICAMENT

Fosrenol 250 mg, comprimé à croquer
Fosrenol 500 mg, comprimé à croquer
Fosrenol 750 mg, comprimé à croquer.
Fosrenol 1 000 mg, comprimé à croquer

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé à croquer contient 250 mg de lanthane sous forme de carbonate de lanthane hydraté.
Chaque comprimé à croquer contient 500 mg de lanthane sous forme de carbonate de lanthane hydraté.
Chaque comprimé à croquer contient 750 mg de lanthane sous forme de carbonate de lanthane hydraté.
Chaque comprimé à croquer contient 1 000 mg de lanthane sous forme de carbonate de lanthane hydraté.

Excipient à effet notoire :
Chaque comprimé à croquer de 250 mg contient également en moyenne 533 mg de dextrates, contenant du glucose.
Chaque comprimé à croquer de 500 mg contient également en moyenne 1 066 mg de dextrates, contenant du glucose.
Chaque comprimé à croquer de 750 mg contient également en moyenne 1 599 mg de dextrates, contenant du glucose.
Chaque comprimé à croquer de 1 000 mg contient également en moyenne 2 132 mg de dextrates, contenant du glucose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à croquer.

250 mg: Comprimé blanc, rond, 13 mm, plat, à bords biseautés, portant l'inscription « S405/250 » gravée sur une face.
500 mg: Comprimé blanc, rond, 18 mm, plat, à bords biseautés, portant l'inscription « S405/500 » gravée sur une face.
750 mg: Comprimé blanc, rond, 20 mm, plat, à bords biseautés, portant l'inscription « S405/750 » gravée sur une face.
1000 mg: Comprimé blanc, rond, 22 mm, plat, à bords biseautés, portant l'inscription « S405/1000 » gravée sur une face.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Fosrenol est un chélateur du phosphate indiqué dans le contrôle de l'hyperphosphorémie chez les patients adultes souffrant d'insuffisance rénale chronique sous hémodialyse ou sous dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA). Fosrenol est également indiqué chez les patients adultes présentant une insuffisance rénale chronique non dialysés avec des niveaux de phosphate sérique ≥ 1,78 mmol/l et chez qui un régime alimentaire pauvre en phosphates seul est insuffisant pour contrôler la phosphorémie.

4.2 Posologie et mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés doivent être mâchés minutieusement jusqu'à dissolution complète. Ils ne doivent pas être avalés entiers. Si nécessaire, écraser le comprimé au préalable. Si Fosrenol poudre orale est disponible, il peut remplacer les comprimés à croquer chez les patients qui ont des difficultés à croquer les comprimés (voir rubrique 4.4).

Adultes, incluant les sujets âgés (> 65 ans)
Fosrenol doit être pris au cours ou immédiatement après un repas, la dose quotidienne étant répartie entre les principaux repas. Les patients doivent suivre le régime alimentaire qui leur a été recommandé pour contrôler la consommation de phosphate et l'apport liquidien. Fosrenol se présente sous forme de comprimé à croquer, ce qui évite d'avoir à consommer un liquide en supplément. Le taux de phosphate sérique doit être contrôlé et la dose de Fosrenol ajustée toutes les deux à trois semaines jusqu'à ce qu'une phosphorémie acceptable soit atteinte, avec un suivi régulier par la suite.

Un contrôle de la phosphorémie a été démontré à partir de la dose de 750 mg par jour. Dans les études cliniques, la dose maximale étudiée chez un nombre limité de patients est de 3 750 mg. Les patients qui répondent au traitement par lanthane atteignent généralement un taux de phosphate sérique acceptable avec une dose allant de 1 500 à 3 000 mg de lanthane par jour.

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de Fosrenol chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies (voir rubriques 4.8 et 5.1). Les données actuellement disponibles sont décrites dans les rubriques 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Insuffisance hépatique
Les conséquences de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de Fosrenol n'ont pas été évaluées. En raison de son mécanisme d'action et de son absence de métabolisation par le foie, il n'est pas nécessaire de modifier les doses en cas d'insuffisance hépatique. Cependant, les patients doivent être étroitement surveillés (voir rubriques 4.4 et 5.2).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Hypophosphorémie.

Occlusion intestinale.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Un dépôt tissulaire de lanthane a été rapporté avec Fosrenol dans les études chez l'animal. Sur 105 biopsies osseuses réalisées chez des patients traités par Fosrenol, sur une période allant jusqu'à 4 ans et demi, il a été observé une augmentation des concentrations de lanthane au cours du temps (voir rubrique 5.1). Des cas de dépôt de lanthane dans la muqueuse gastro-intestinale, principalement après une utilisation prolongée, ont été rapportés. Le dépôt de lanthane dans la muqueuse gastroduodénale est démontré à l'endoscopie par des lésions blanchâtres de tailles et de formes différentes. Diverses caractéristiques pathologiques ont également été identifiées sur la muqueuse gastroduodénale avec le dépôt de lanthane, telles qu'une inflammation chronique ou active, une atrophie glandulaire, des changements régénératifs, une hyperplasie fovéolaire, une métaplasie et néoplasie intestinales. Les données issues d'études cliniques concernant l'utilisation de Fosrenol sur plus de 2 ans restent actuellement limitées. Néanmoins, aucune modification du profil bénéfice/risque n'a été observée chez des sujets traités par Fosrenol sur une période allant jusqu'à 6 ans.

Des cas d'occlusion gastro-intestinale, d'iléus, de subiléus et de perforation gastro-intestinale, dont certains nécessitant une intervention chirurgicale ou une hospitalisation, ont été rapportés en association avec le lanthane (voir rubrique 4.8).

Un traitement par lanthane ne doit être établi qu'après mûre réflexion chez les patients prédisposés aux occlusions gastro-intestinales, iléus, subiléus et perforations, par exemple, les patients présentant des altérations de l'anatomie de l'appareil digestif (par exemple diverticulose, péritonite, antécédents de chirurgie gastro-intestinale, cancer gastro-intestinal et ulcération gastro-intestinale), des troubles d'hypomotilité (par exemple constipation, gastroparésie diabétique) et en cas d'utilisation avec des médicaments connus pour potentialiser ces effets. Chez les sujets présentant une occlusion intestinale en cours, le traitement par lanthane est contre-indiqué (voir rubrique 4.3).

Chez tous les sujets, les médecins et les patients doivent être attentifs aux signes et symptômes gastro-intestinaux, en particulier ceux qui se manifestent par une constipation et des douleurs ou une distension abdominales pouvant évoquer une occlusion intestinale, un iléus ou un subiléus pendant le traitement avec le carbonate de lanthane.

L'arrêt du traitement par le carbonate de lanthane est recommandé chez les patients qui développent une constipation sévère ou d'autres signes et symptômes gastro-intestinaux sévères, indépendamment des conditions prédisposantes.

Les patients atteints d'un ulcère gastroduodénal aigu, d'une rectocolite hémorragique, d'une maladie de Crohn ou d'une occlusion intestinale n'ont pas été inclus dans les études cliniques de Fosrenol.

Les comprimés de Fosrenol doivent être intégralement croqués et ne doivent pas être avalés entiers (voir rubrique 4.2). Des complications gastro-intestinales graves ont été rapportées en association avec l'ingestion de comprimés de Fosrenol avalés entiers ou partiellement croqués.

Les patients souffrant d'insuffisance rénale risquent de développer de l'hypocalcémie. Fosrenol ne contient pas de calcium. La calcémie doit donc être contrôlée à intervalles réguliers dans cette population de patients et une supplémentation calcique doit être administrée en cas d'hypocalcémie.

Le lanthane n'est pas métabolisé par les enzymes hépatiques, mais il est très probablement éliminé par la bile. Les affections entraînant une baisse importante de la sécrétion biliaire peuvent être associées à une élimination plus lente du lanthane, ce qui peut se traduire par un taux plasmatique plus élevé et un dépôt tissulaire accru (voir les rubriques 5.2 et 5.3). Comme le foie est le principal organe d'élimination du lanthane absorbé, il est recommandé de surveiller la fonction hépatique.

Le traitement par Fosrenol doit être arrêté si le patient développe une hypophosphatémie.

Les radiographies abdominales des patients traités par le carbonate de lanthane peuvent présenter une radio-opacité semblable à celle d'un agent d'imagerie.

Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladie héréditaire rare).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Le carbonate de lanthane hydraté peut augmenter le pH gastrique. Il est recommandé de ne pas prendre de produits connus pour leur interaction avec des antiacides à moins de deux heures de la prise de Fosrenol (par exemple la chloroquine, l'hydroxychloroquine ou le kétoconazole).

Chez le sujet sain, l'absorption et les paramètres pharmacocinétiques du lanthane n'ont pas été modifiés par l'administration concomitante de citrate.

Au cours des études cliniques, les taux sériques des vitamines liposolubles A, D, E et K n'ont pas été affectés par l'administration de Fosrenol.

Des études conduites chez des volontaires sains ont montré que l'administration concomitante de Fosrenol et de digoxine, de warfarine ou de métoprolol n'entraîne pas de modifications cliniquement significatives des profils pharmacocinétiques de ces médicaments.

Dans une simulation de suc gastrique, le carbonate de lanthane hydraté n'a pas formé de complexes insolubles avec la warfarine, la digoxine, le furosémide, la phénytoïne, le métoprolol ou l'énalapril, suggérant un faible potentiel à altérer l'absorption de ces médicaments.

Toutefois, des interactions avec des médicaments tels que la tétracycline et la doxycycline sont théoriquement possibles. En cas d'administration concomitante avec le Fosrenol, il est recommandé de ne pas les prendre dans les deux heures précédant ou suivant la prise de Fosrenol.

La biodisponibilité de la ciprofloxacine orale a été réduite d'environ 50 % lorsqu'elle a été administrée avec Fosrenol dans une étude de dose unique réalisée chez des volontaires sains. Il est recommandé de prendre les doses de floxacine orale au moins 2 heures avant ou 4 heures après Fosrenol.

Les chélateurs du phosphate (y compris le Fosrenol) réduisent l'absorption de la levothyroxine. Par conséquent, la thérapie de substitution par hormone thyroïdienne ne devrait pas être prise dans les 2 heures précédant ou suivant la prise de Fosrenol et une surveillance étroite des niveaux TSH est recommandée chez les patients recevant les deux médicaments.

Le carbonate de lanthane hydraté n'est pas un substrat du cytochrome P450 et n'inhibe pas de manière significative les activités des principales isoenzymes du cytochrome humain P450 : CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9 et CYP2C19 *in vitro*.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation de Fosrenol chez la femme enceinte.

Une étude chez le rat a mis en évidence une fœtotoxicité (retard de l'ouverture des yeux et de la maturation sexuelle) et un poids réduit des petits, à fortes doses (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'être humain n'est pas connu. Fosrenol n'est pas recommandé pendant la grossesse.

Allaitement
On ne sait pas si le lanthane est excrété dans le lait maternel. Le passage du lanthane dans le lait maternel n'a pas été étudié chez l'animal. Il convient d'être prudent dans la décision de poursuivre ou non l'allaitement ou le traitement par Fosrenol, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement par Fosrenol pour la mère qui allaite.

Fertilité
Il n'existe pas de données concernant l'effet du carbonate de lanthane sur la fertilité chez l'être humain. Dans les études de toxicologie chez le rat, le carbonate de lanthane n'a pas eu d'effets délétères sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Fosrenol peut entraîner des étourdissements et des vertiges susceptibles d'altérer l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont de nature digestive, à l'exception des céphalées et des réactions allergiques cutanées. Ces effets sont diminués si Fosrenol est pris au cours d'un repas et sont généralement atténués avec le temps lors de la poursuite du traitement (voir rubrique 4.2).

La convention suivante a été adoptée pour la fréquence des réactions médicamenteuses indésirables : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100,

< 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Infections et infestations	
Peu fréquent	Gastro-entérite, laryngite
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Éosinophilie
Affections endocriniennes	
Peu fréquent	Hyperparathyroïdie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Hypocalcémie
Peu fréquent	Hypercalcémie, hyperglycémie, hyperphosphatémie, hypophosphatémie, anorexie, augmentation de l'appétit
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Peu fréquent	Étourdissements, altération du goût
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertige
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Douleurs abdominales, diarrhée, nausées, vomissements
Fréquent	Constipation, dyspepsie, flatulence
Peu fréquent	Iléus, subiléus, occlusion intestinale, syndrome du côlon irritable, œsophagite, stomatite, selles molles, indigestion, troubles gastro-intestinaux SAI (sans autre indication), sécheresse buccale, affections dentaires, éructations
Rare	Perforation intestinale
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Peu fréquent	Alopécie, sudation excessive
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Arthralgie, myalgie, ostéoporose
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Asthénie, douleurs thoraciques, fatigue, malaise, œdème périphérique, douleurs, soif
Investigations	
Peu fréquent	Augmentation du taux d'aluminium sanguin, augmentation des gamma GT, augmentation des transaminases hépatiques, augmentation des phosphatases alcalines, perte de poids
Fréquence indéterminée	Présence de résidu du produit[1]

[1]Voir Dépôt de lanthane dans la muqueuse gastro-intestinale dans la rubrique 4.4

Expérience post-commercialisation : Au cours de l'utilisation post-AMM de Fosrenol, des réactions cutanées allergiques (incluant rash, urticaire et prurit) ayant un lien chronologique étroit avec le traitement par carbonate de lanthane ont été mises en évidence. Au cours des études cliniques, des réactions allergiques cutanées ont été observées très fréquemment (≥ 1/10) à la fois dans le groupe Fosrenol et dans le groupe placebo/comparateur actif.

Parmi les autres effets indésirables isolés rapportés, aucun n'a été considéré comme inattendu dans cette population de patients.

Des modifications transitoires de l'intervalle QT ont été observées. Elles n'ont cependant pas été associées à une augmentation des événements indésirables cardiaques.

Population pédiatrique
La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables chez les enfants n'ont pas entièrement été établis. Des incertitudes existent concernant l'accumulation dans les os et le risque de retard de croissance avec le traitement chez les enfants.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. La dose quotidienne maximale de lanthane administrée à des volontaires sains au cours des études de Phase I a été de 4 718 mg administrés pendant 3 jours. Les événements indésirables observés ont été d'intensité légère à modérée et consistaient en nausées et céphalées.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments pour le traitement de l'hyperkaliémie et de l'hyperphosphorémie, code ATC : V03AE03.

Fosrenol contient du carbonate de lanthane hydraté. L'activité du carbonate de lanthane hydraté en tant que chélateur du phosphate résulte de la forte affinité des ions lanthane, libérés par le sel de carbonate dans l'environnement acide de l'estomac, pour le phosphate alimentaire. Il se forme du phosphate de lanthane insoluble qui réduit l'absorption du phosphate à partir du tube digestif.

Au total, 1 130 patients atteints d'insuffisance rénale chronique sous hémodialyse ou DPCA ont été étudiés dans le cadre de deux études de Phase II et deux études de Phase III : trois études étaient contrôlées *versus* placebo (1 étude à doses fixes et 2 études avec titration de la dose) et une étude *versus* comparateur, le carbonate de calcium. Au cours de ces études, 1 016 patients ont reçu du carbonate de lanthane, 267 ont reçu du carbonate de calcium et 176 ont reçu un placebo.

Deux études randomisées contrôlées *versus* placebo ont porté sur des patients sous dialyse après une période d'arrêt de traitement par les chélateurs du phosphate précédents. Après titration du carbonate de lanthane pour atteindre un taux de phosphate sérique compris entre 1,3 et 1,8 mmol/l dans une étude (doses allant jusqu'à 2 250 mg/jour), ou ≤ 1,8 mmol/l dans une deuxième étude (doses allant jusqu'à 3 000 mg/jour), des patients ont été randomisés en deux groupes de traitement d'entretien : carbonate de lanthane ou placebo. A l'issue des 4 semaines, dans les deux études randomisées, contrôlées *versus* placebo la concentration de phosphate sérique avait augmenté de 0,5 à 0,6 mmol/l dans le groupe placebo, par rapport à celle des patients traités par le carbonate de lanthane. 61 % des patients traités par le carbonate de lanthane ont maintenu leur réponse *versus* 23 % des patients sous placebo.

L'étude avec comparateur a montré que le taux de phosphate sérique avait atteint le taux cible de 1,8 mmol/l à la fin de la période de titration de 5 semaines chez 51 % des patients du groupe carbonate de lanthane *versus* 57 % des patients du groupe carbonate de calcium. Après 25 semaines de traitement, les proportions de patients randomisés présentant des taux de phosphate sérique contrôlés étaient similaires dans les deux groupes de traitement, à savoir 29 % des patients sous carbonate de lanthane et 30 % des patients sous carbonate de calcium (méthode utilisée : données manquantes = échec). Les taux de phosphate sériques moyens ont été réduits dans des proportions similaires dans les deux groupes de traitement.

D'autres études d'extension à long terme ont démontré le maintien d'un contrôle de la phosphorémie chez certains patients après la poursuite de l'administration de carbonate de lanthane pendant au moins 2 ans.

Une hypercalcémie a été rapportée chez 0,4 % des patients traités par Fosrenol contre 20,2 % des patients traités par des chélateurs du phosphate à base de calcium dans les études comparatives. Les taux sériques de PTH (hormone parathyroïdienne) peuvent fluctuer en fonction des taux sériques de calcium, de phosphate et de vitamine D du patient. Fosrenol n'a exercé aucun effet direct sur les taux sériques de PTH.

Dans les études à long terme sur l'os, il a été observé dans la population contrôle une tendance à l'augmentation des concentrations osseuses de lanthane en fonction du temps à partir de la moyenne des données observées, avec une concentration médiane multipliée par 3 à 24 mois à partir d'un taux initial de 53 μg/kg. Chez les patients traités avec le carbonate de lanthane, les concentrations osseuses de lanthane ont augmenté pendant les 12 premiers mois de traitement avec le carbonate de lanthane, pour atteindre une concentration médiane de 1 328 μg/kg (concentrations allant de 122 à 5 513 μg/kg). Les concentrations médianes et les plages de concentrations à 18 et 24 mois étaient similaires à celles observées à 12 mois. La concentration médiane à 54 mois était de 4 246 μg/kg (concentrations allant de 1 673 à 9 792 μg/kg).

Sur des biopsies osseuses appariées (lors de l'évaluation initiale et après un ou deux ans), réalisées auprès de patients randomisés pour recevoir soit Fosrenol soit du carbonate de calcium dans une étude, ainsi qu'auprès de patients randomisés pour recevoir soit Fosrenol soit un traitement alternatif dans une seconde étude, il n'a été observé aucune différence entre les groupes en matière d'un développement de défauts de minéralisation.

Population pédiatrique
Une étude en ouvert a été menée pour étudier l'efficacité et la sécurité de Fosrenol chez des patients hyperphosphorémiques atteints d'insuffisance rénale chronique sous dialyse. Cette étude n'a pas atteint la taille d'échantillon initialement prévue requise pour la comparaison statistique de non-infériorité avec le carbonate de calcium, c'est pourquoi seule une analyse descriptive a été effectuée sur les données finales. Parmi les 52 patients de la population de l'ensemble d'analyse complet qui ont été exposés au carbonate de lanthane dans les parties 2b et 3 combinées : 51 patients inclus et 10 arrêts dans la partie 2b ; 42 patients inclus et 7 arrêts dans la partie 3 ; l'exposition totale était de 26,4 années-patients ; et le temps d'observation était de 36,8 patient-années.

Après 8 semaines de traitement par Fosrenol, 35 % des sujets inclus dans la population de l'analyse primaire ont atteint les niveaux cibles de phosphore sérique du *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative* (KDOQI) (à savoir < 1,94 mmol/l pour les sujets âgés de moins de 12 years; < 1,78 mmol/l pour les sujets âgés entre 12 et 18 ans).

Aucun nouveau problème de sécurité important n'a été identifié avec le carbonate de lanthane dans cette étude chez les sujets pédiatriques atteints d'insuffisance rénale chronique sous dialyse qui recevaient une dose moyenne quotidienne de 1 705 mg (médiane 1 500 mg).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La liaison du lanthane et du phosphate alimentaire se produisant dans la lumière de l'estomac et dans la partie haute de l'intestin grêle, l'efficacité thérapeutique de Fosrenol ne dépend pas des taux de lanthane dans le plasma.

Le lanthane est présent dans l'environnement. La mesure des taux de base chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique non traités par le carbonate de lanthane hydraté au cours des essais cliniques de Phase III a révélé des concentrations inférieures à 0,05 à 0,90 ng/ml dans le plasma et inférieures à 0,006 à 1,0 μg/g dans les échantillons de biopsie osseuse.

Absorption
Le carbonate de lanthane hydraté est faiblement soluble dans l'eau (< 0,01 mg/ml à pH 7,5) et son absorption est minimale après administration orale. La biodisponibilité orale absolue est estimée à moins de 0,002 % chez l'homme.

Chez le sujet sain, l'ASC plasmatique et la C_{max} augmentent en fonction de la dose, mais de manière moins que proportionnelle, après administration de doses orales uniques de 250 à 1 000 mg de lanthane, ce qui est compatible avec une absorption par dissolution limitée. La demi-vie d'élimination plasmatique apparente chez le sujet sain était de 36 heures.

Chez des patients en dialyse rénale traités pendant 10 jours par 1 000 mg de lanthane 3 fois par jour, la concentration plasmatique maximale moyenne (± écart type) a été de 1,06 (± 1,04) ng/ml, et l'$ASC_{dernière}$ moyenne a été de 31,1 (± 40,5) ng·h/ml. Le suivi régulier des taux sanguins de lanthane chez 1 707 patients en dialyse rénale traités par le carbonate de lanthane hydraté pendant 2 ans maximum n'a mis en évidence aucune augmentation des concentrations plasmatiques de lanthane au cours de cette période.

Distribution
Aucune accumulation de lanthane n'a été observée dans le plasma des patients ni des animaux après administration orale répétée de carbonate de lanthane hydraté. Après administration orale, la petite fraction du lanthane qui est absorbée se lie de manière importante aux protéines plasmatiques (> 99,7 %). Dans les études animales, on a pu observer que celle-ci est en général largement distribuée dans les tissus, principalement l'os, le foie et le tube digestif, y compris les ganglions lymphatiques mésentériques. Dans les études à long terme conduites chez l'animal, les concentrations de lanthane dans plusieurs tissus, notamment le tube digestif, l'os et le foie, ont augmenté avec le temps jusqu'à atteindre des niveaux plusieurs fois supérieurs à ceux retrouvés dans le plasma. Un état d'équilibre apparent des concentrations de lanthane a été atteint dans certains tissus (par exemple le foie), tandis que les taux retrouvés dans le tube digestif ont augmenté avec la durée du traitement. L'évolution des taux tissulaires de lanthane après arrêt du traitement a été différente selon les tissus. Une proportion relativement élevée de lanthane a été retenue dans les tissus pendant plus de six mois après l'arrêt du traitement (% médian de lanthane retenu dans l'os **≤** 100 % (rat) et **≤** 87 % (chien) et dans le foie **≤** 6 % (rat) et **≤** 82 % (chien)). Aucun effet indésirable n'a été associé au dépôt tissulaire de lanthane observé dans les études à long terme chez des animaux traités par des doses orales élevées de carbonate de lanthane (voir rubrique 5.3) (voir rubrique 5.1 pour plus d'informations concernant l'évolution des concentrations de lanthane dans les biopsies osseuses prélevées chez des patients en dialyse rénale après un an de traitement par des chélateurs du phosphate contenant du lanthane *versus* ceux contenant du calcium).

La C_{max} et l'$ASC_{dernière}$ moyennes du lanthane chez les enfants (< 12 ans) recevant une dose unique de 500 mg de carbonate de lanthane étaient environ le tiers de celles des adolescents (≥ 12 ans) recevant 1 000 mg de carbonate de lanthane (C_{max} moyenne 0,214 ng/ml vs. 0,646 ng/ml et $ASC_{dernière}$ moyenne de 2,57 ng·h/ml contre 8,31 ng·h/ml, respectivement).

Biotransformation
Le lanthane n'est pas métabolisé.

Aucune étude n'a été conduite chez des patients souffrant d'insuffisance rénale chronique avec atteinte hépatique. Chez les patients ayant une atteinte hépatique co-existante lors de l'inclusion dans les études cliniques de Phase III, aucun élément en faveur d'une augmentation de l'exposition plasmatique au lanthane ou d'une aggravation de la fonction hépatique n'a été mis en évidence après le traitement par Fosrenol sur des périodes de 2 ans maximum.

Elimination
Le lanthane est éliminé principalement dans les selles, seul environ 0,000031 % d'une dose orale étant éliminé dans l'urine chez le sujet sain (clairance rénale d'environ 1 ml/min, représentant moins de 2 % de la clairance plasmatique totale).

Après administration intraveineuse à des animaux, le lanthane est excrété principalement dans les selles (74 % de la dose), à la fois par la bile et par transfert direct au travers de la paroi intestinale. L'excrétion rénale a été une voie d'élimination mineure.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, fertilité et génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Une étude de pharmacologie de sécurité réalisée chez le rat a montré une diminution de l'acidité gastrique après administration de carbonate de lanthane hydraté.

Chez le rat ayant reçu des fortes doses de carbonate de lanthane hydraté depuis le Jour 6 de la gestation jusqu'au Jour 20 du post-partum, aucune toxicité maternelle n'a été observée. Une diminution du poids des petits et un retard de certains marqueurs du développement de certains organes (ouverture des yeux et du vagin) ont été observés. Chez le lapin ayant reçu des doses quotidiennes fortes de carbonate de lanthane hydraté au cours de la gestation, une toxicité maternelle avec une réduction de la consommation de nourriture et une diminution de la prise de poids de la mère, une augmentation des pertes pré- et post-nidation et une diminution du poids des petits ont été observées.

Le carbonate de lanthane hydraté ne s'est pas révélé carcinogène chez la souris ou le rat. Chez la souris, une augmentation des adénomes glandulaires gastriques a été observée chez le groupe recevant une dose élevée (1 500 mg/kg/jour). La réponse néoplasique chez la souris est considérée comme étant liée à une exacerbation des modifications pathologiques gastriques spontanées et ayant peu de signification clinique. Des études conduites chez l'animal ont mis en évidence un dépôt de lanthane dans les tissus, essentiellement le tube digestif, les ganglions lymphatiques mésentériques, le foie et l'os (voir rubrique 5.2). Toutefois, les études conduites chez des animaux sains sur toute leur durée de vie n'ont montré aucun risque susceptible d'être associé à l'utilisation de Fosrenol chez l'homme. Aucune étude spécifique d'immunotoxicité n'a été réalisée.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Dextrates (hydratés),
Silice colloïdale anhydre,
Stéarate de magnésium.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon cylindrique blanc en PEHD muni d'un bouchon en polypropylène à vis, avec un serpentin en rayonne inviolable et une sécurité-enfant.

Présentation
250 mg: 90 comprimés.
500 mg: 20, 45 comprimés. Conditionnement multiple : 90 comprimés à croquer (2 boîtes de 45 comprimés).
750 mg: 15, 45 comprimés. Conditionnement multiple : 90 comprimés à croquer (6 boîtes de 15 comprimés).
1 000 mg: 10, 15 comprimés. Conditionnement multiple : 90 comprimés à croquer (6 boîtes de 15 comprimés).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

Luxembourg
250 mg : 2005060041
500 mg : 2005060042
750 mg : 2005060043
1000 mg : 2005060044

0403469 (250 mg, 90 cpr.), 0403505 (500 mg, 20 cpr.), 0403519 (500 mg, 45 cpr.), 0403522 (500 mg, 90 cpr.), 0403567 (750 mg, 15 cpr.), 0403584 (750 mg, 45 cpr.), 0403603 (750 mg, 90 cpr.), 0403621 (1000 mg, 10 cpr.), 0403634 (1000 mg, 15 cpr.), 0403648 (1000 mg, 30 cpr.), 0403651 (1000 mg, 50 cpr.), 0403665 (1000 mg, 90 cpr.)

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 30 janvier 2006
Date de dernier renouvellement : 19 mars 2014

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

02/2025