Fosrenol

RÉSUME DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MEDICAMENT

Fosrenol 750 mg poudre orale
Fosrenol 1 000 mg poudre orale

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque sachet contient 750 mg de lanthane (sous forme de carbonate de lanthane hydraté).
Chaque sachet contient 1 000 mg de lanthane (sous forme de carbonate de lanthane hydraté).

Excipient à effet notoire :
Chaque sachet de 750 mg contient également 641,7 mg de dextrates, contenant du glucose.
Chaque sachet de 1 000 mg contient également 855,6 mg de dextrates, contenant du glucose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre orale.

Poudre blanche à blanc cassé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Voie orale.

Fosrenol poudre orale doit être mélangé avec une petite quantité d'aliments semi-liquides (par exemple de la compote de pommes ou un autre aliment similaire) et ingéré immédiatement (dans les 15 minutes). Le sachet ne doit être ouvert qu'immédiatement avant utilisation. Une fois mélangé avec des aliments, Fosrenol poudre orale ne doit pas être conservé pour une utilisation future. Fosrenol poudre orale est insoluble et ne doit pas être dissout dans du liquide avant d'être administré.

Adultes, incluant les sujets âgés (> 65 ans)
Fosrenol doit être pris pendant ou immédiatement après un repas, la dose quotidienne étant répartie entre les repas. Les patients doivent suivre le régime alimentaire recommandé afin de contrôler leurs apports en phosphates et en liquides. Fosrenol est présenté sous forme de poudre orale à mélanger avec des aliments semi-liquides, ce qui évite la nécessité d'un apport supplémentaire de liquide. Le taux de phosphate sérique doit être contrôlé et la dose de Fosrenol adaptée progressivement toutes les 2 à 3 semaines jusqu'à ce qu'une phosphorémie acceptable soit atteinte, avec une surveillance régulière ensuite. La titration de la dose peut être effectuée avec la présentation en comprimés à croquer car ceux-ci sont disponibles en différents dosages, ce qui permet des augmentations plus faibles de la dose.

Le 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 le lanthane atteignent généralement une phosphorémie 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 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
L'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de Fosrenol n'a pas été évalué. Du fait de son mécanisme d'action et de l'absence de métabolisme hépatique, il n'est pas nécessaire de modifier la posologie en cas d'insuffisance hépatique, mais 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 présentant un ulcère gastroduodénal aigu, une rectocolite hémorragique, une maladie de Crohn ou une occlusion intestinale n'ont pas été inclus dans les études cliniques de Fosrenol.

Les patients atteints d'insuffisance rénale peuvent développer une hypocalcémie. Fosrenol ne contient pas de calcium. Il convient donc de contrôler la calcémie à intervalles réguliers chez ces patients et d'administrer une supplémentation appropriée.

Le lanthane n'est pas métabolisé par les enzymes hépatiques, mais il est très probablement excrété dans la bile. Les pathologies provoquant une diminution importante de la sécrétion biliaire peuvent être associées à une élimination progressivement plus lente du lanthane, ce qui peut entraîner des concentrations plasmatiques plus élevées et une augmentation du dépôt tissulaire de lanthane (voir rubriques 5.2 et 5.3). Le foie étant le principal organe d'élimination du lanthane absorbé, une surveillance du bilan hépatique est recommandée.

Le traitement par Fosrenol doit être arrêté en cas d'apparition d'une hypophosphorémie.

Chez les patients traités par le carbonate de lanthane, les radiographies abdominales peuvent présenter une radio-opacité typique 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 respecter un intervalle d'au moins 2 heures entre la prise de Fosrenol et de produits connus pour interagir avec les antiacides (par exemple chloroquine, hydroxychloroquine et kétoconazole).

Chez des volontaires sains, l'administration concomitante de citrate n'a pas modifié l'absorption et les paramètres pharmacocinétiques du lanthane.

Dans les études cliniques, l'administration de Fosrenol n'a pas eu d'effet sur les taux sériques des vitamines liposolubles A, D, E et K.

Les études chez des volontaires sains ont montré que l'administration concomitante de Fosrenol avec la digoxine, la warfarine ou le métoprolol n'entraîne pas de modifications cliniquement significatives du profil pharmacocinétique 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 modifier 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 Fosrenol, il est recommandé de ne pas les prendre dans les deux heures précédant ou suivant la prise de Fosrenol.

Une étude de dose unique réalisée chez des volontaires sains a montré que la biodisponibilité de la ciprofloxacine orale était diminuée d'environ 50 % en cas d'administration concomitante avec Fosrenol.Il est recommandé de prendre les formulations de floxacine orale au moins 2 heures avant et 4 heures après Fosrenol.

Les chélateurs du phosphate (y compris Fosrenol) diminuent l'absorption de la lévothyroxine. Par conséquent, le traitement thyroïdien substitutif doit être pris plus de 2 heures avant ou après l'administration de Fosrenol et une surveillance étroite du taux de TSH est recommandée chez les patients recevant les deux médicaments.

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

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 montré une foetotoxicité (retard de l'ouverture des yeux et de la maturation sexuelle) et une diminution du poids des petits aux doses élevées (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. L'excrétion du lanthane dans le lait maternel n'a pas été étudiée 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 provoquer des étourdissements et des vertiges, ce qui peut altérer l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

La tolérance du carbonate de lanthane a été évaluée dans plusieurs études cliniques. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés, à l'exception des céphalées et des réactions cutanées allergiques, sont de nature gastro-intestinale. Ces effets sont diminués si Fosrenol est pris au cours d'un repas et diminuent généralement au cours du temps avec la poursuite du traitement (voir rubrique 4.2).

La fréquence des effets indésirables est présentée selon la classification par système organe selon les fréquences suivantes : 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, hyperphosphorémie, hypophosphorémie, anorexie, augmentation de l'appétit
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Peu fréquent	Étourdissements, dysgueusie
Affections de l'oreille et du labyrinthe	
Peu fréquent	Vertiges
Affections gastro-intestinales*	
Très fréquent	Douleur abdominale, diarrhée, nausées, vomissements
Fréquent	Constipation, dyspepsie, flatulences
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, hypersudation
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Peu fréquent	Arthralgies, myalgies, ostéoporose
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Peu fréquent	Asthénie, douleur thoracique, fatigue, malaise, œdème périphérique, algies, soif
Investigations	
Peu fréquent	Augmentation du taux d'aluminium sanguin, augmentation des gamma-GT, augmentation des transaminases hépatiques, augmentation de la phosphatase alcaline, 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

* Dans une étude clinique chez des volontaires sains, l'incidence d'événements indésirables gastro-intestinaux a été plus élevée avec la formulation en poudre orale de Fosrenol (13 sujets, 18,3 %) qu'avec les comprimés à croquer (4 sujets, 6,6 %).

Pharmacovigilance
Au cours de l'utilisation de Fosrenol après la mise sur le marché, des cas de réactions cutanées allergiques (incluant éruptions cutanées, urticaire et prurit) présentant une relation temporelle étroite avec le traitement par le carbonate de lanthane ont été rapportés. Dans les études cliniques, des réactions cutanées allergiques ont été observées dans les groupes Fosrenol et placebo/comparateur actif à la fréquence : très fréquent (≥ 1/10).

Bien qu'un certain nombre d'autres réactions isolées ait été rapporté, aucune de ces réactions n'a été considérée comme inattendue dans cette population de patients.

Des modifications transitoires de l'intervalle QT ont été observées, mais elles n'ont 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 la plus élevée de lanthane administrée chez des volontaires sains pendant les études de phase I a été de 4 718 mg 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 carbonate dans l'environnement acide de l'estomac, pour le phosphate alimentaire. Du phosphate de lanthane insoluble est formé, ce qui réduit l'absorption du phosphate à partir de l'appareil digestif.

Chez des volontaires sains recevant Fosrenol 3 fois par jour pendant 3 jours sous forme de poudre orale ou de comprimés à croquer, l'équivalence pharmacodynamique des deux formulations a été établie sur la base de l'excrétion urinaire de phosphate.

Données des études menées avec les comprimés à croquer
Au total, 1 130 patients atteints d'insuffisance rénale chronique sous hémodialyse périodique ou DPCA ont été inclus dans deux études de phase II et deux études de phase III. Trois études étaient contrôlées *versus* placebo (1 étude à dose fixe et 2 études avec titration de dose) et une étude *versus* comparateur actif (carbonate de calcium). Pendant ces études, 1 016 patients ont reçu le carbonate de lanthane, 267 ont reçu le carbonate de calcium et 176 le placebo.

Deux études randomisées contrôlées *versus* placebo ont été menées chez des patients sous dialyse après une période de wash-out des chélateurs du phosphate antérieurs. 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 seconde étude (doses allant jusqu'à 3 000 mg/jour), les patients ont été randomisés pour recevoir le carbonate de lanthane ou le placebo en traitement d'entretien. A l'issue de la phase randomisée contrôlée *versus* placebo de 4 semaines dans les deux études, la phosphorémie avait augmenté de 0,5 à 0,6 mmol/l dans le groupe placebo, par rapport aux patients qui avaient poursuivi le traitement par le carbonate de lanthane. La réponse a été maintenue chez 61 % des patients traités par le carbonate de lanthane *versus* 23 % des patients recevant le placebo.

L'étude contrôlée contre comparateur actif a montré qu'à la fin de la période de titration de 5 semaines, la phosphorémie avait diminué au taux cible de 1,8 mmol/l chez 51 % des patients du groupe lanthane *versus* 57 % des patients du groupe carbonate de calcium. A la semaine 25, les pourcentages de patients présentant une phosphorémie contrôlée ont été similaires dans les deux groupes de traitement : 29 % dans le groupe lanthane et 30 % dans le groupe carbonate de calcium (en utilisant l'approche données manquantes = échec). La phosphorémie moyenne a été réduite dans des proportions similaires dans les deux groupes de traitement.

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

Dans les études comparatives, une hypercalcémie a été rapportée chez 0,4 % des patients traités par Fosrenol *versus* 20,2 % des patients recevant des chélateurs à base de calcium. Le taux de PTH sérique peut fluctuer en fonction des taux sériques de calcium, de phosphate et de vitamine D du patient. Fosrenol n'a pas d'effets directs sur le taux de PTH sérique.

Dans les études à long terme des pathologies osseuses, il a été observé une tendance à une augmentation des concentrations osseuses de lanthane au cours du temps dans la population témoin par rapport aux données moyennes, avec une multiplication par 3 de la concentration médiane le mois 24 par rapport à une valeur initiale de 53 µg/kg. Chez les patients traités par le carbonate de lanthane, la concentration osseuse de lanthane a augmenté pendant les 12 premiers mois de traitement jusqu'à une concentration médiane de 1 328 µg/kg (intervalle, 122 à 5 513 µg/kg). Les concentrations médianes et intervalles aux mois 18 et 24 ont été similaires à ceux observés au mois 12. La concentration médiane au mois 54 a été de 4 246 µg/kg (intervalle, 1 673 à 9 792 µg/kg).

Les biopsies osseuses appariées (pratiquées au début de l'étude et après un ou deux ans), réalisées chez les patients randomisés pour recevoir Fosrenol ou le carbonate de calcium dans une étude et chez les patients randomisés pour recevoir Fosrenol ou un autre traitement dans une seconde étude, n'ont pas montré de différences entre les groupes en termes de développement d'anomalies de la 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 anlyse 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, 50 % 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 ans ; < 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 entre le lanthane et le phosphate alimentaire se produisant dans la lumière de l'estomac et de la partie haute de l'intestin grêle, l'efficacité thérapeutique de Fosrenol ne dépend pas des concentrations plasmatiques de lanthane.

Le lanthane est présent dans l'environnement. La mesure des concentrations naturelles chez des patients présentant une insuffisance rénale chronique non traités par le carbonate de lanthane hydraté pendant les études 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
Chez des volontaires sains recevant Fosrenol 3 fois par jour pendant 3 jours sous forme de poudre orale ou de comprimés à croquer, l'exposition systémique au lanthane (sur la base de l'ASC_{0-48} et de la C_{max}) a été plus élevée d'environ 30 % et plus variable après l'administration de Fosrenol poudre orale qu'avec la formulation en comprimés à croquer. En comparant avec les données concernant le comprimé à croquer (voir ci-dessous), l'exposition systémique due à la poudre orale est toujours compatible avec une biodisponibilité absolue inférieure à 0,002 %.

Chez les enfants et adolescents hyperphosphorémiques atteints d'insuffisance rénale chronique sous dialyse, prenant une dose en poudre orale le matin suivant le petit-déjeuner, le lanthane a été lentement absorbé, le t_{max} se produisant généralement dans les 3 à 8 heures après l'administration, mais survenant jusqu'à 12 à 24 heures après une dose unique. Le profil pharmacocinétique du lanthane chez les patients pédiatriques a montré une forte variabilité, le coefficient de variation (CV) pour la C_{max} et l'ASC du lanthane étant supérieur à 100 %. Le $t_{½}$ du lanthane n'a pas pu être estimé chez tous les sujets, mais le $t_{½}$ moyen était d'environ 19 heures (intervalle de 5 à 35 heures).

Données des études menées avec les comprimés à croquer
Le carbonate de lanthane est faiblement soluble dans l'eau (< 0,01 mg/ml à pH 7,5) et son absorption est minimale après une administration orale. Chez l'homme, la biodisponibilité orale absolue est estimée à moins de 0,002 %.

Après administration de doses orales uniques de 250 à 1 000 mg de lanthane chez des volontaires sains, l'ASC plasmatique et la C_{max} augmentent en fonction de la dose, mais de façon moins que proportionnelle, ce qui est compatible avec une absorption limitée par la dissolution. Chez les volontaires sains, la demi-vie d'élimination apparente plasmatique est de 36 heures.

Chez des patients sous dialyse rénale traités pendant 10 jours par 1 000 mg de lanthane 3 fois par jour, la concentration plasmatique maximale moyenne (± ET) a été de 1,06 (± 1,04) ng/ml et l'$ASC_{dernière\ mesure}$ de 31,1 (± 40,5) ng·h/ml. La surveillance régulière des concentrations sanguines chez 1 707 patients sous dialyse rénale recevant le carbonate de lanthane hydraté pendant des durées allant jusqu'à 2 ans n'a pas montré d'augmentation des concentrations plasmatiques de lanthane pendant cette période.

Distribution
Le lanthane ne s'accumule pas dans le plasma chez l'homme ou chez l'animal après administrations orales répétées de carbonate de lanthane hydraté. Après administration orale, la faible fraction de lanthane absorbée est fortement liée aux protéines plasmatiques (> 99,7 %) et dans les études chez l'animal, elle est largement distribuée dans les tissus, essentiellement l'os, le foie et l'appareil digestif, y compris les ganglions lymphatiques mésentériques. Dans les études à long terme chez l'animal, les concentrations de lanthane dans plusieurs tissus, notamment l'appareil digestif, l'os et le foie, ont augmenté au cours du temps jusqu'à des niveaux représentant plusieurs fois les concentrations observées dans le plasma. Un état d'équilibre de la concentration de lanthane a été atteint dans certains tissus (par exemple le foie), tandis que les concentrations dans l'appareil digestif ont augmenté avec la durée du traitement. Les modifications des concentrations tissulaires de lanthane après l'arrêt du traitement ont été différentes selon les tissus. Un pourcentage relativement élevé de lanthane a été retenu dans les tissus pendant plus de 6 mois après l'arrêt du traitement (% médian retenu dans l'os ≤ 100 % (chez le rat) et ≤ 87 % (chez le 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 ayant reçu des doses orales élevées de carbonate de lanthane (voir rubrique 5.3). (Voir rubrique 5.1 pour des informations concernant les modifications des concentrations de lanthane dans les biopsies osseuses pratiquées chez des patients sous dialyse rénale après un an de traitement par des chélateurs du phosphate contenant du lanthane *versus* chélateurs de phosphate 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.

Il n'a pas été mené d'études chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique avec atteinte hépatique. Chez les patients présentant des pathologies hépatiques associées à l'inclusion dans les études cliniques de phase III, aucune d'augmentation de l'exposition plasmatique au lanthane ou de dégradation de la fonction rénale n'a été montrée après le traitement par Fosrenol pendant une durée allant jusqu'à 2 ans.

Elimination
Le lanthane est éliminé essentiellement dans les selles, la fraction éliminée dans les urines ne représentant qu'environ 0,000031 % d'une dose orale chez les volontaires sains (clairance rénale d'environ 1 ml/min, représentant moins de 2 % de la clairance plasmatique totale).

Après administration intraveineuse chez des animaux, le lanthane est éliminé essentiellement dans les selles (74 % de la dose), à la fois par voie biliaire et par transfert direct à travers la paroi intestinale. L'excrétion rénale est 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 chez le rat a montré une diminution de l'acidité gastrique après administration de carbonate de lanthane hydraté.

Chez des rates ayant reçu des doses élevées de carbonate de lanthane hydraté du Jour 6 de gestation jusqu'au Jour 20 post-partum, il n'a pas été mis en évidence de toxicité maternelle, mais une diminution du poids des petits et des retards de certains marqueurs du développement (ouverture des yeux et du vagin) ont été observés. Chez des lapines ayant reçu des doses élevées de carbonate de lanthane hydraté pendant la gestation, une toxicité maternelle avec une diminution de la consommation alimentaire et de la prise de poids des mères, une augmentation des pertes avant et après 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 dans le groupe recevant la dose élevée (1 500 mg/kg/jour). La réponse néoplasique chez la souris est considérée comme étant liée à une exacerbation des modifications gastriques pathologiques spontanées et ayant peu de signification clinique.

Les études chez l'animal ont montré un dépôt de lanthane dans les tissus, essentiellement dans l'appareil digestif, les ganglions lymphatiques mésentériques, le foie et l'os (voir rubrique 5.2). Cependant, des études sur la durée de vie chez des animaux sains n'ont pas montré de risque pour l'homme associé à l'utilisation de Fosrenol. 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

750 mg: 2,1 g de poudre orale en sachet (polyéthylène téréphtalate/aluminium/polyéthylène).
1 000 mg: 2,8 g de poudre orale en sachet (polyéthylène téréphtalate/aluminium/polyéthylène).

Présentation : 90 sachets (emballage extérieur contenant 9 boîtes de 10 sachets).

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
750 mg: BE433684
1 000 mg: BE433693

Luxembourg
750 mg: 2012100115
1000 mg: 2012100116

0668867 (750 mg ; 90 sachets), 0668871 (1000mg, 90 sachets)

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

Date de première autorisation : 7 janvier 2012
Date de dernier renouvellement : 19 mars 2014

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

02/2025