

MENTIONS LEGALES DE LA GAMME

FOSRENOL, POUDRE ORALE

1. Dénomination du médicament : Fosrenol 750 mg, poudre orale ; Fosrenol 1 000mg, poudre orale

2. Composition qualitative et quantitative : Fosrenol 750 mg, poudre orale : chaque sachet contient 750 mg de lanthane sous forme de carbonate de lanthane hydraté. Fosrenol 1 000 mg, poudre orale : chaque sachet contient 1 000 mg de lanthane sous forme de carbonate de lanthane hydraté. **Excipients à effet notoire :** Chaque sachet de Fosrenol 750 mg, poudre orale, contient également 641,7 mg de dextrans, contenant du glucose. Chaque sachet de Fosrenol 1 000 mg, poudre orale, contient également 855,6 mg de dextrans, contenant du glucose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. Forme pharmaceutique : Poudre orale. Poudre blanche à blanc cassé.

4. Données 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 $\geq 1,78$ 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 : **Posologie :** *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 dès 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. Chez les patients qui répondent au traitement par le lanthane, une phosphorémie acceptable est généralement atteinte avec des doses 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 4.4 et 5.1).

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).

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.

4.3. Contre-indications : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Hypophosphorémie.

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 4ans 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. La pertinence clinique de cette observation n'est pas encore connue. Les données issues d'études cliniques concernant l'utilisation de Fosrenol sur plus de 2 ans restent actuellement limitées. Néanmoins, aucune modification du profil bénéfique/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). La prudence s'impose chez tous 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. Lors d'un traitement par le carbonate de lanthane, 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 abdominale pouvant évoquer une occlusion intestinale, un iléus ou un subiléus. Le rapport bénéfice/risque du traitement par le carbonate de lanthane doit être réévalué chez les patients qui développent une constipation sévère ou d'autres signes et symptômes gastro-intestinaux sévères. Les patients présentant un ulcère gastroduodéal 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. *Population pédiatrique* : La sécurité et l'efficacité de FOSRENOL n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents ; en conséquence, son utilisation n'est pas recommandée dans la population pédiatrique (voir rubrique 4.2). 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 médicaments 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 fœtotoxicité (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 en clinique 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 tenant compte du bénéfice potentiel de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice potentiel de 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 ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

<i>Infections et infestations</i>	
Peu fréquent	Gastro-entérite, laryngite
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	
Peu fréquent	Eosinophilie
<i>Affections endocriniennes</i>	
Peu fréquent	Hyperparathyroïdie
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>	
Fréquent	Hypocalcémie
Peu fréquent	Hypercalcémie, hyperglycémie, hyperphosphorémie, hypophosphorémie, anorexie, augmentation de l'appétit.
<i>Affections du système nerveux</i>	

Très fréquent	Céphalées
Peu fréquent	Etourdissements, dysgueusie
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>	
Peu fréquent	Vertiges
<i>Affections gastro-intestinales*</i>	
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
<i>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</i>	
Peu fréquent	Alopécie, hypersudation
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	
Peu fréquent	Arthralgies, myalgies, ostéoporose
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	
Peu fréquent	Asthénie, douleur thoracique, fatigue, malaise, œdème périphérique, algies, soif
<i>Investigations</i>	
Peu fréquent	Augmentation du taux d'aluminium sanguin, augmentation des gamma-GT, augmentation des transaminases hépatiques, augmentation de la phosphatase alcaline, perte de poids.

* 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 ($\geq 1/10$). 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. ***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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.ansm.sante.fr.

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 des 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 250mg/jour), ou $\leq 1,8$ 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$. 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (intervalle, 122 - 5 513 $\mu\text{g}/\text{kg}$). 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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (intervalle, 1 673 - 9 792 $\mu\text{g}/\text{kg}$). 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 : L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec FOSRENOL dans un ou plusieurs sous-groupes de la population

pédiatrique dans l'indication de l'hyperphosphorémie (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique). **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'ASC₀₋₄₈ 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 %. **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). **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 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. **Élimination :** 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 :** Pas de précautions particulières de conservation. **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur :** Fosrenol 750 mg : 2,1 g de poudre orale en sachet (polyéthylène téréphtalate / aluminium / polyéthylène) ; Fosrenol 1000 mg : 2,8 g de poudre orale en sachet (polyéthylène téréphtalate / aluminium / polyéthylène). **Présentations :** 90 sachets (Emballage extérieur contenant 9 boîtes de 10 sachets). **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation :** Pas d'exigences particulières. **7. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :** Shire Pharmaceutical Ireland Limited - Shire Pharmaceuticals Ireland Limited-Block 2 & 3 Miesian Plaza - 50 – 58 Baggot Street Lower-Dublin 2– Irlande **8. Numéro(s) d'autorisation de mise sur le marché :** 3400922361901 - Fosrenol 750 mg, poudre orale en sachet (PET/aluminium/PE) ; boîte de 90 sachets ; 3400922362090 - Fosrenol 1 000 mg, poudre orale en sachet (PET/aluminium/PE) ; boîte de 90 sachets. **9. Date de première autorisation/de renouvellement de l'autorisation :** 14/09/2012. **10. Date de mise à jour du texte :** Octobre 2018. **Conditions de prescriptions et de délivrance :** Liste I. Non remb Séc soc dans l'indication « Chez les patients adultes présentant une insuffisance rénale chronique non dialysés avec des niveaux de phosphate sérique $\geq 1,78$ mmol/L et chez qui un régime alimentaire pauvre en phosphate seul est insuffisant pour contrôler la phosphorémie ». • Remb Séc soc à 65% dans l'indication « Contrôle de l'hyperphosphorémie chez les patients présentant une insuffisance rénale

chronique sous hémodialyse ou sous dialyse péritonéale continue ambulatoire (DPCA) en seconde intention ». • Agrément aux collectivités. • PPTTC (Janvier 2018) : 221,17 € hors honoraire de dispensation (Fosrenol 750 mg, poudre orale – boîte de 90 sachets) – 233,75 € hors honoraire de dispensation (Fosrenol 1 000 mg, poudre orale – boîte de 90 sachets). **Exploitant** : SHIRE France - 112 avenue Kléber - 75116 Paris.

Pour toute question d'ordre médical ou pharmaceutique, vous pouvez appeler SHIRE France au numéro suivant 01 40 67 32 90 ou adresser votre demande par email à MedinfoEMEA@shire.com. SHIRE France est certifié pour son activité de visite médicale. Les collaborateurs SHIRE France (ou agissant pour le compte de SHIRE France) exerçant une activité d'information par démarchage ou prospection sont à votre disposition pour vous présenter les règles de déontologie. Pour en savoir plus, veuillez consulter notre site internet www.shire.fr. Si vous souhaitez communiquer votre appréciation sur la qualité de notre visite médicale, vous pouvez appeler le 01 40 67 33 00 ou adresser vos remarques éventuelles par email à parisreception@shire.com.

Vos données personnelles font l'objet d'un traitement par SHIRE. Ces données seront utilisées par Shire France et ses sociétés affiliées pour l'exercice de leurs activités ainsi que pour la mise en oeuvre des obligations de transparence. Elles peuvent être également transférées à des prestataires ainsi qu'aux instances ordinales et à toute instance habilitée à les recevoir. Certaines données peuvent être transmises à des destinataires ou des prestataires habilités situés en dehors de l'Union Européenne, Shire mettant alors en oeuvre des mesures appropriées pour garantir un niveau de protection adéquat. Vous bénéficiez d'un droit d'accès et de rectification aux informations qui vous concernent, que vous pouvez exercer en envoyant une demande par e-mail à privacyconnect@shire.com. Vous pouvez par ailleurs, pour des motifs légitimes, vous opposer au traitement des données vous concernant – sauf dans le cas où ces données sont utilisées dans le cadre des obligations de SHIRE en matière de transparence tel que prévu à l'article L.1453-1 du Code de la santé publique. Fosrenol – ML271118 – EXA/FR//1345.