

MENTIONS LEGALES DE LA GAMME FOSRENOL, COMPRIME A CROQUER

1. Dénomination du médicament : Fosrenol 500 mg, comprimé à croquer ; Fosrenol 750 mg, comprimé à croquer ; Fosrenol 1 000 mg, comprimé à croquer

2. Composition qualitative et quantitative : Fosrenol 500 mg, comprimé à croquer : chaque comprimé à croquer contient 500 mg de lanthane sous forme de carbonate de lanthane hydraté. *Excipient à effet notoire :* Chaque comprimé contient également 1066 mg de dextrans en moyenne (contient du glucose). Fosrenol 750 mg, comprimé à croquer : chaque comprimé à croquer contient 750 mg de lanthane sous forme de carbonate de lanthane hydraté. *Excipient à effet notoire :* Chaque comprimé contient également 1599 mg de dextrans en moyenne (contient du glucose). Fosrenol 1 000 mg, comprimé à croquer : chaque comprimé à croquer contient 1 000 mg de lanthane sous forme de carbonate de lanthane hydraté. *Excipient à effet notoire :* Chaque comprimé contient également 2132 mg de dextrans en moyenne (contient du glucose). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. Forme pharmaceutique : Comprimé à croquer. Comprimé blanc, rond, plat, à bords biseautés, portant l'inscription : – Fosrenol 500 mg, comprimé à croquer de 18 mm, "S405/500" gravée sur une face – Fosrenol 750 mg, comprimé à croquer de 20 mm, "S405/750" gravée sur une face – Fosrenol 1 000 mg, comprimé à croquer de 22 mm, "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 $\geq 1,78$ mmol/L et chez qui un régime alimentaire pauvre en phosphate seul est insuffisant pour contrôler la phosphorémie.

4.2. Posologie et mode d'administration : Posologie : *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 rubrique 4.4 et 5.1). *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). *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. Fosrenol poudre orale peut être utilisé 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 obtenu dès la dose de 750 mg par jour. Chez un petit nombre de patients, la dose maximale rencontrée lors des essais cliniques a été de 3750 mg, la plupart des patients répondant au traitement, ayant atteint un taux de phosphate sérique acceptable avec une dose de 1 500 à 3 000 mg de lanthane par jour.

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 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. 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 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). 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 abdominales 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 atteints d'un ulcère gastro-duodéal 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. **Population pédiatrique :** La tolérance et l'efficacité de FOSRENOL n'ont pas été établies chez l'enfant et l'adolescent ; l'utilisation de FOSRENOL chez l'enfant et l'adolescent n'est donc pas recommandée (voir rubrique 4.2). 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 sur 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 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. 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 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 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 ($\geq 1/10$) ; 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, hyperphosphatémie, hypophosphatémie, anorexie, augmentation de l'appétit
<i>Affections du système nerveux</i>	
Très fréquent	Céphalées
Peu fréquent	Etourdissements, altération du goût
<i>Affections de l'oreille et du labyrinthe</i>	
Peu fréquent	Vertige
<i>Affections gastro-intestinales</i>	
Très fréquent	Douleurs abdominales, 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, sudation excessive
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	
Peu fréquent	Arthralgie, myalgie, ostéoporose.
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	
Peu fréquent	Asthénie, douleurs thoraciques, fatigue, malaise, œdème périphérique, douleurs, soif
<i>Investigations</i>	
Peu fréquent	Augmentation du taux d'aluminium sanguin, augmentation des gamma GT, augmentation des transaminases hépatiques, augmentation des phosphatases alcalines, perte de poids.

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 carbonate de lanthane ont été mises en évidence. Au cours des études cliniques, des réactions allergiques cutanées ont été observées très fréquemment ($\geq 1/10$) 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.

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 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 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 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, 1130 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 250mg/jour), ou \leq 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 μ g/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 μ g/kg (concentrations allant de 122 à 5 513 μ g/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 μ g/kg (concentrations allant de 1 673 à 9 792 μ g/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 : L'Agence Européenne du Médicament a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec FOSRENOL dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de l'hyperphosphorémie. Voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique. **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 1707 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). 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. **Élimination :** Le lanthane est éliminé principalement dans les fèces, 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 : Nébulisat de glucose, 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 serpentín en rayonne inviolable et une sécurité-enfant. *Présentations:* 90 comprimés.

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 :** 3400936927544 - Fosrenol 500 mg, comprimé à croquer – boîte de 90 comprimés ; 3400936928374 - Fosrenol 750 mg, comprimé à croquer – boîte de 90 comprimés ; 3400936929036 - Fosrenol 1000 mg, comprimé à croquer – boîte de 90 comprimés.

9. Date de première autorisation/de renouvellement de l'autorisation : 19/03/2005 / 19/03/2009

10. Date de mise à jour du texte : Octobre 2018. **Conditions de prescription 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) :- 167,04 € hors honoraire de dispensation (90 comprimés à croquer de 500 mg) – 221,17 € hors honoraire de dispensation (90 comprimés à croquer de 750 mg) 233,75 € hors honoraire de dispensation (90 comprimés à croquer de 1 000 mg). **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//1344.