

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

 **FOSRENOL**^{MD}
carbonate de lanthane hydraté

Comprimés à croquer, 250 mg, 500 mg, 750 mg et 1000 mg, à prise orale

Chélateur des phosphates
Code ATC : V03A E03

Takeda Canada Inc.
22, rue Adelaide Ouest
Bureau 3800
Toronto (Ontario) M5H 4E3

Date de l'autorisation initiale :
14 décembre 2012

Date de révision :
6 avril 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 270959

FOSRENOL et le logo FOSRENOL sont des marques de commerce déposées de Shire International Licensing BV, une société Takeda. TAKEDA et le logo de TAKEDA sont des marques de commerce déposées de Takeda Pharmaceutical Company Limited, utilisés sous licence.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE DE PRODUIT

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil digestif

Octobre 2021

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

[Pour mettre à jour, cliquez à droite n'importe où sur la table des matières et sélectionnez « Mettre à jour le champ », puis « Mettre à jour la table entière », puis cliquez sur OK.]

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE DE PRODUIT	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	4
4.4 Administration	5
4.5 Dose omise.....	5
5 SURDOSAGE.....	5
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	5
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
7.1 Populations particulières.....	8
7.1.1 Femmes enceintes	8
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	8
7.1.3 Enfants	8
7.1.4 Personnes âgées	8
8 EFFETS INDÉSIRABLES	8
8.1 Aperçu des effets indésirables	8
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	9
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	11
8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation	12
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	12
9.3 Interactions médicament-comportement.....	12
9.4 Interactions médicament-médicament	12
9.5 Interactions médicament-aliment	16
9.6 Interactions médicament-plante médicinale.....	16

9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire	16
9.8	Effets du médicament sur le style de vie	16
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	16
10.1	Mode d'action	16
10.2	Pharmacodynamie	16
10.3	Pharmacocinétique	17
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	19
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	20
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	20
14	ÉTUDES CLINIQUES	20
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude	20
14.2	Résultats de l'étude	22
15	MICROBIOLOGIE	27
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	28
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S.....	31

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

FOSRENOL^{MD} (carbonate de lanthane hydraté) est indiqué comme chélateur des phosphates chez les patients dialysés atteints d'insuffisance rénale terminale.

L'emploi de FOSRENOL dans le cadre d'études cliniques comparatives se prolongeant au-delà d'une période de 2 ans est limité. Le rapport risques-bénéfices associé à son administration au-delà de 2 ans doit donc être évalué avec soin (voir les rubriques MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Os; PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Distribution et ESSAIS CLINIQUES, Innocuité pour les os).

1.1 Enfants

Enfants (<18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (>65 ans) : Parmi tous les patients ayant pris part aux essais cliniques sur FOSRENOL, 32% (538) avaient ≥65 ans et 9,3% (159) avaient ≥75 ans. On n'a pas observé d'écarts globaux entre les patients ≥65 ans et les patients plus jeunes aux chapitres de l'innocuité ou de l'efficacité.

2 CONTRE-INDICATIONS

FOSRENOL est contre-indiqué :

- chez les patients qui présentent une occlusion intestinale, un iléus ou un fécalome;
- chez les patients atteints d'hypophosphatémie;
- chez les patients qui présentent une hypersensibilité au carbonate de lanthane ou à l'un des composants du produit, incluant les ingrédients non médicinaux, ou du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

On doit vérifier au besoin la phosphorémie jusqu'à l'obtention d'une phosphorémie optimale pendant la progression posologique, puis la mesurer régulièrement par la suite.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose quotidienne initiale recommandée de FOSRENOL (carbonate de lanthane hydraté) chez l'adulte est de 750 mg à 1500 mg. La dose doit être ajustée toutes les 2 ou 3 semaines jusqu'à l'atteinte et au maintien d'une phosphorémie acceptable. La dose quotidienne doit être fractionnée et prise pendant ou immédiatement après un repas. Les patients doivent observer la diète qui leur a été recommandée afin

de régulariser leur apport de phosphate et de liquide. FOSRENOL se présente sous forme de comprimés à croquer, de sorte qu'il n'est pas nécessaire de le prendre avec du liquide.

Durant des études cliniques menées chez des patients atteints d'insuffisance rénale terminale, on a évalué des doses de FOSRENOL atteignant 4500 mg. La plupart des patients ont eu besoin d'une dose quotidienne de 1500 mg à 3000 mg de FOSRENOL pour abaisser leur phosphorémie en dessous de 6,0 mg/dL (1,92 mmol/L). En général, les doses ont été augmentées par tranches de 750 mg/jour.

L'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada (voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants).

4.4 Administration

On doit bien mastiquer les comprimés avant de les avaler. Pour faciliter la mastication, les comprimés peuvent être écrasés. Les comprimés ne doivent pas être avalés entiers. Chez les patients ayant des problèmes de dentition, on peut envisager d'écraser complètement les comprimés.

4.5 Dose omise

Si le patient oublie une dose, il doit prendre la dose suivante avec son prochain repas. La prise d'une dose en dehors des repas peut causer des nausées et des vomissements. Il ne faut pas doubler la dose pour rattraper une dose oubliée.

5 SURDOSAGE

La dose quotidienne maximale de carbonate de lanthane administrée à des adultes en bonne santé au cours d'une étude de Phase I a été de 9000 mg/jour pendant 3 jours. Les symptômes associés au surdosage sont des céphalées, des nausées et des vomissements. Compte tenu de l'activité locale de FOSRENOL dans l'intestin et de l'excrétion dans les selles de la majeure partie de la dose, on recommande un traitement d'appoint en cas de surdosage. Le carbonate de lanthane administré par voie orale n'a produit aucun signe de toxicité aiguë chez l'animal (voir la rubrique TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicité d'une dose unique et de doses répétées).

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés à croquer dosés à 250 mg, 500 mg, 750 mg et 1000 mg	dextrates (hydratés), dioxyde de silice colloïdal et stéarate de magnésium

Les comprimés à croquer sont blancs à blanc cassé, ronds et plats, ont un bord biseauté et portent d'un côté l'inscription « S405 » ainsi que la teneur de lanthane élémentaire du comprimé.

Les comprimés à croquer FOSRENOL^{MD} à 250 mg sont offerts en flacons de 90 et de 400 comprimés.

Les comprimés à croquer FOSRENOL^{MD} à 500 mg sont offerts en flacons de 45 comprimés.

Les comprimés à croquer FOSRENOL^{MD} à 750 mg sont offerts en flacons de 15 comprimés.

Les comprimés à croquer FOSRENOL^{MD} à 1000 mg sont offerts en flacons de 10 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Os

Accumulation dans les tissus

Durant les études sur FOSRENOL menées chez l'animal et l'être humain, on a constaté que le lanthane s'accumulait dans les tissus. L'emploi de FOSRENOL dans le cadre d'études cliniques comparatives se prolongeant au-delà d'une période de 2 ans est limité. Le rapport risques-bienfaits associé à son administration pendant une période plus longue doit être évalué avec soin. Lors de biopsies osseuses réalisées chez des patients traités à l'aide de FOSRENOL pendant une période pouvant atteindre 4,5 ans, on a noté à la longue une élévation du taux de lanthane (voir les rubriques PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Distribution; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Os, *Effets à long terme* et ESSAIS CLINIQUES, Innocuité pour les os). Il n'existe pas d'information sur la redistribution du lanthane des os vers les autres tissus lors de l'arrêt du traitement par le carbonate de lanthane.

L'effet de la chélation du fer ou de l'aluminium sur le lanthane sérique provenant des os n'a pas été étudié. Les patients qui ont besoin d'un traitement chélateur et qui prennent FOSRENOL doivent faire l'objet d'une étroite surveillance.

Effets à long terme

On n'a pas observé de différences au chapitre des taux de fractures chez les patients traités par FOSRENOL plutôt que par le traitement courant¹ pendant une période maximale de 3 ans. La durée d'administration du traitement et la période d'observation du programme d'essais cliniques étaient trop courtes pour qu'on puisse conclure que FOSRENOL n'affecte pas la qualité des os ou le risque de fracture ou de mortalité au-delà de 3 ans (voir la rubrique ESSAIS CLINIQUES, Innocuité pour les os).

Cancérogenèse et mutagenèse

Voir les rubriques TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Mutagénicité et Cancérogénicité.

Appareil digestif

Des cas graves d'occlusion gastro-intestinale, d'iléus, de sous-iléus, de perforation gastro-intestinale et de fécalome, dont certains ont nécessité une intervention chirurgicale ou une hospitalisation, ont été signalés dans le cadre de la surveillance après la commercialisation chez des patients traités par FOSRENOL (carbonate de lanthane hydraté). Dans certains de ces cas, des dépôts de lanthane ou des

¹ Traitement courant : Les patients qui se sont vu attribuer, après répartition aléatoire, le traitement courant ont continué à prendre le chélateur qui leur avait été prescrit à la dose optimale nécessaire au maintien de leur phosphatémie à $\leq 5,9$ mg/dL. Les patients étaient autorisés à changer de chélateur des phosphates durant l'étude et pouvaient aussi utiliser une association de chélateurs pour parvenir à une maîtrise optimale de leur phosphatémie.

résidus du produit ont été décelés dans le tube digestif. Les dépôts de lanthane dans la muqueuse gastroduodénale observables par endoscopie se présentent sous la forme de lésions blanchâtres de tailles et de formes diverses. Ces dépôts sont associés aux caractéristiques pathologiques suivantes : inflammation chronique ou active, atrophie glandulaire, modifications régénératives, hyperplasie foveolaire, métaplasie intestinale et néoplasie.

Le lanthane est connu pour causer de la constipation (voir la rubrique EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés dans les essais cliniques).

La prudence est de rigueur chez tous les patients prédisposés aux occlusions gastro-intestinales, aux iléus, aux sous-iléus et aux perforations, par exemple en présence d'une altération de l'anatomie du tube digestif (p. ex., diverticulose, péritonite, antécédents de chirurgie gastro-intestinale, cancer de l'appareil digestif et ulcération gastro-intestinale) ou d'une hypomotilité intestinale (p. ex., constipation, gastroparésie diabétique), et lors de la prise concomitante de médicaments qui accentuent ces effets. Certains cas ont été signalés chez des patients sans antécédents d'affection gastro-intestinale.

Pendant le traitement par FOSRENOL, médecins et patients doivent demeurer à l'affût de toute manifestation de troubles gastro-intestinaux – constipation et douleur ou ballonnements abdominaux, surtout –, qui pourraient être signe d'occlusion intestinale, d'iléus ou de sous-iléus.

En cas de manifestations gastro-intestinales graves, notamment de constipation, il faut réévaluer la nécessité de poursuivre le traitement par FOSRENOL.

L'innocuité de FOSRENOL chez les patients ayant un ulcère gastroduodéal aigu ou souffrant de colite ulcéreuse ou de la maladie de Crohn n'a pas été établie lors des essais cliniques. La prudence est de rigueur chez ces patients.

On doit aviser les patients qu'ils doivent bien mastiquer les comprimés avant de les avaler et qu'ils ne doivent pas les avaler entiers (voir la rubrique POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Administration). De graves complications gastro-intestinales, semblables à celles qui sont décrites précédemment, ont été signalées chez des patients qui avaient avalé les comprimés entiers ou partiellement mastiqués.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Aucune étude n'a été réalisée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique. Bien que le lanthane ne soit pas métabolisé, il est excrété dans la bile. La prudence est de rigueur chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique ou une obstruction des voies biliaires, car l'élimination du lanthane absorbé peut être réduite.

Surveillance et tests de laboratoire

Les patients doivent observer la diète qui leur a été recommandée afin de régulariser leur apport de phosphate et de liquide. FOSRENOL se présente sous forme de comprimés à croquer, de sorte qu'il n'est pas nécessaire de le prendre avec du liquide. La phosphatémie doit être surveillée et la dose de FOSRENOL, ajustée toutes les 2 ou 3 semaines, jusqu'à l'atteinte et au maintien d'une phosphatémie acceptable, après quoi le patient doit faire l'objet d'une surveillance régulière.

Rénal

Les patients atteints d'insuffisance rénale peuvent présenter une hypocalcémie. Par conséquent, il faut surveiller les taux de calcium sérique à intervalles réguliers dans cette population de patients et administrer des suppléments appropriés.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude adéquate et rigoureusement contrôlée n'a été menée chez des femmes enceintes. L'effet de FOSRENOL sur l'absorption des vitamines et d'autres nutriments n'a pas été étudié chez des femmes enceintes. L'emploi de FOSRENOL n'est pas recommandé pendant la grossesse (voir la rubrique TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement).

7.1.2 Femmes qui allaitent

L'excrétion du lanthane dans le lait n'a pas été étudiée chez l'animal. On ignore si le lanthane est excrété dans le lait maternel chez l'humain. Puisque de nombreux autres médicaments le sont, la prudence est de mise.

7.1.3 Enfants

Enfants (<18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de FOSRENOL dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada.

Bien qu'on n'ait pas noté d'anomalies de la croissance durant les études au long cours menées chez l'animal, on a constaté que le lanthane s'accumulait dans les os en formation, y compris dans le cartilage de conjugaison. On ignore quelles sont les conséquences d'une telle accumulation dans les os en formation chez l'enfant. Par conséquent, l'utilisation de FOSRENOL n'est pas recommandée chez les enfants (voir la rubrique ESSAIS CLINIQUES, Innocuité pour les os).

7.1.4 Personnes âgées

Parmi tous les patients ayant pris part aux essais cliniques sur FOSRENOL, 32% (538) avaient ≥ 65 ans et 9,3% (159) avaient ≥ 75 ans. On n'a pas observé d'écarts globaux entre les patients ≥ 65 ans et les patients plus jeunes aux chapitres de l'innocuité ou de l'efficacité.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Des symptômes de nature digestive, dont des nausées, des vomissements, des crampes abdominales et de la diarrhée, ont été observés chez les patients prenant FOSRENOL. Ces symptômes étaient moins fréquents lorsque FOSRENOL a été pris pendant ou immédiatement après l'ingestion de nourriture.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Au cours de 3 études comparatives avec placebo menées chez des patients atteints d'insuffisance rénale terminale, les effets indésirables signalés le plus souvent lors de l'emploi de FOSRENOL étaient des manifestations de nature digestive, comme des nausées et des vomissements, qui se sont en général estompées avec la poursuite du traitement. Les effets indésirables qui étaient plus fréquents (écart $\geq 5\%$) dans le groupe FOSRENOL sont présentés dans le Tableau 2.

Tableau 2. Effets indésirables plus fréquents lors de l'administration de FOSRENOL durant les études comparatives avec placebo comportant des périodes de traitement de 4 à 6 semaines

Système organique Terminologie privilégiée (WHOART)	FOSRENOL n=180 (%)	Placebo n=95 (%)
Complication liée à la dialyse (NW)		
Occlusion du greffon artérioveineux pour hémodialyse	7,8	1,1
Troubles de l'appareil digestif		
Nausées	10,6	5,3
Vomissements	9,4	4,2
Douleurs abdominales	5,0	0,0

WHOART=Thésaurus des effets indésirables de l'Organisation mondiale de la santé;

NW=terme non répertorié dans le WHOART et élaboré par le promoteur du programme d'essais cliniques

L'innocuité de FOSRENOL a été étudiée durant 2 essais cliniques de longue durée au cours desquels 1215 patients ont été traités par FOSRENOL et 944 ont reçu un autre traitement. Seize pour cent (16%) des participants à ces études comparatives en mode ouvert ont abandonné le traitement dans le groupe FOSRENOL en raison d'effets indésirables. Les effets indésirables de nature digestive, comme les nausées, la diarrhée et les vomissements, ont été les principales manifestations ayant mené à l'abandon.

On peut voir dans le Tableau 3 et le Tableau 4, respectivement, le nombre d'abandons et les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 5\%$ dans l'un ou l'autre des groupes) durant l'étude comparative de longue durée (2 ans) en mode ouvert avec témoin actif portant sur FOSRENOL et sur un autre traitement (Étude A), d'une part, et durant l'étude comparative d'une durée de 6 mois portant sur FOSRENOL et sur du carbonate de calcium (Étude B), d'autre part. Dans le Tableau 4, les effets survenus durant l'Étude A ont été corrigés pour tenir compte des différences d'exposition moyennes entre les groupes (l'exposition moyenne au lanthane était de 1,0 an et l'exposition moyenne à l'autre traitement, de

1,4 an). On a procédé à ce rajustement en multipliant par 0,74 les taux d'effets indésirables observés dans le groupe recevant l'autre traitement.

Tableau 3. Nombre d'abandons/Phosphatémie obtenue selon la phase de l'étude				
	Étude A*		Étude B**	
ABANDONS				
	FOSRENOL	Autre traitement	FOSRENOL	Carbonate de calcium
Phase de progression posologique	98/668 (14,67%)	38/670 (5,67%)	60/510 (11,96%)	41/257 (15,95%)
Phase d'entretien	374/570 (65,61%)	311/632 (49,21%)	188/450 (41,78%)	103/207 (49,76%)
PHOSPHATÉMIE MOYENNE OBTENUE				
Phase de progression posologique	6,43 mg/dL* (2,06 mmol/L)	5,71 mg/dL* (1,85 mmol/L)	1,87 mmol/L**	1,66 mmol/L**
Phase d'entretien	6,17 mg/dL (1,97 mmol/L)	6,05 mg/dL (1,94 mmol/L)	1,73 mmol/L	1,72 mmol/L

* Étude A : Chez les patients du groupe FOSRENOL, on a ajusté la dose durant une période de 6 semaines; on leur a administré une dose de départ de 750 mg/jour, puis on a fixé à 3000 mg/jour la dose maximale du traitement d'entretien. Chez les patients recevant l'autre traitement, on a commencé la phase de progression posologique à la dose optimale, puis on a poursuivi le traitement d'entretien à la dose optimale. On pouvait, chez ces patients, changer de chélateur des phosphates ou ajouter un tel agent, si désiré.

** Étude B : Chez les patients du groupe FOSRENOL, on est passé d'une dose de 375 mg/jour à la dose optimale, puis au traitement d'entretien, dont la dose maximale a été fixée à 3000 mg/jour. Chez les patients recevant du carbonate de calcium, on a commencé la phase de progression posologique à la dose optimale, puis on a enchaîné avec le traitement d'entretien à une dose maximale de 9000 mg/jour.

Tableau 4. Fréquence des effets indésirables survenus en cours de traitement chez ≥5% des patients (dans l'un ou l'autre des groupes) et dans les deux études comparatives A et B				
	Étude A		Étude B	
	%		%	
	FOSRENOL	Autre traitement*	FOSRENOL	Carbonate de calcium
	(n=682)	Taux corrigés (n=677)	(n=533)	(n=267)
Nausées	37	29	16	13
Vomissements	27	22	18	11
Complication liée au greffon artérioveineux pour hémodialyse	25	24	3	5
Diarrhée	24	24	13	10
Céphalée	22	21	5	6
Occlusion du greffon artérioveineux pour hémodialyse	21	21	4	6

Tableau 4. Fréquence des effets indésirables survenus en cours de traitement chez ≥5% des patients (dans l'un ou l'autre des groupes) et dans les deux études comparatives A et B				
	Étude A		Étude B	
	%		%	
	FOSRENOL	Autre traitement* Taux corrigés	FOSRENOL	Carbonate de calcium
Douleurs abdominales	17	18	5	3
Hypotension	16	18	8	9
Constipation	15	14	6	7
Bronchite	5	6	5	6
Rhinite	4	6	7	6
Hypercalcémie	4	8	0	20

* Autre traitement : Les patients ayant reçu l'autre traitement ont continué à prendre le chélateur qui leur avait été prescrit à la dose optimale nécessaire au maintien de leur phosphatémie à ≤5,9 mg/dL. Ces patients étaient autorisés à changer de chélateur des phosphates pendant toute la durée de l'étude et pouvaient aussi prendre une association de chélateurs pour parvenir à une maîtrise optimale de leur phosphatémie. L'éventail posologique utilisé durant l'Étude B allait de 375 mg à 3000 mg de FOSRENOL sous forme de lanthane élémentaire et de 1500 mg à 9000 mg de carbonate de calcium sous forme de calcium élémentaire.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Durant les études cliniques, les autres réactions indésirables peu fréquentes (≥0,1% et <5%) du médicament ci-après ont été signalées.

Troubles du sang et du système lymphatique : éosinophilie

Troubles de l'oreille et du labyrinthe : vertige

Troubles endocriniens : hyperparathyroïdie

Troubles digestifs : dyspepsie, éructation, flatulence, indigestion, œsophagite, sécheresse de la bouche, selles molles, stomatite, syndrome du côlon irritable, troubles dentaires, troubles digestifs NP (non précisés)

Troubles généraux et réactions au point d'administration : asthénie, douleurs, douleurs thoraciques, fatigue, malaise, œdème périphérique, soif

Infections et infestations : gastroentérite, laryngite

Surveillance et tests de laboratoire : augmentation du taux d'aluminium dans le sang, augmentation du taux de phosphatases alcalines, élévation du taux de gamma-glutamyl transférase (GGT), hausse du taux de transaminases hépatiques, perte de poids

Troubles du métabolisme et de l'alimentation : anorexie, augmentation de l'appétit, hyperglycémie, hyperphosphatémie, hypocalcémie, hypophosphatémie

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs : arthralgie, myalgie, ostéoporose

Troubles du système nerveux : altération du goût, étourdissements

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : accroissement de la transpiration, alopecie, démangeaisons, éruption érythémateuse, prurit

Bien qu'on ait signalé plusieurs autres manifestations isolées, aucune n'a été considérée comme inattendue dans cette population de patients.

Durant une étude clinique comparative, les cas d'hypercalcémie ont été moins fréquents chez les patients prenant FOSRENOL que chez les patients traités au moyen d'un chélateur calcique des phosphates ($p < 0,001$).

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été signalés après l'homologation de FOSRENOL :

Troubles digestifs : dyspepsie, iléus, obstruction intestinale, perforation intestinale, présence de résidus du produit, sous-iléus

Troubles généraux : lésions dentaires

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : réactions allergiques cutanées (comprenant, prurit, éruptions cutanées et urticaire)

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

FOSRENOL ne modifie pas le pH gastrique. Par conséquent, aucune interaction médicamenteuse attribuable à une altération du pH gastrique n'est à prévoir chez les patients qui prennent FOSRENOL.

9.3 Interactions médicament-comportement

Les interactions entre FOSRENOL et le mode de vie n'ont pas été établies.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Interactions médicamenteuses in vitro

Suc gastrique : On a examiné dans du suc gastrique simulé le potentiel d'interaction physicochimique (précipitation) entre le lanthane et 6 médicaments d'emploi courant (warfarine, digoxine, furosémide, phénytoïne, métoprolol et énalapril). Les résultats obtenus suggèrent qu'il est improbable que le lanthane forme par précipitation avec ces médicaments des complexes insolubles dans l'estomac.

Interactions médicamenteuses in vivo

Tableau 5. Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Calcitriol (1,25-dihydroxy vitamine D ₃)	EC	FOSRENOL : 1000 mg 3 fois par jour pendant 1 journée Calcitriol : 2 x 0,5 µg Administration concomitante à des sujets en bonne santé.	N'a entraîné aucune modification significative de la concentration maximale ni de l'absorption générale du calcitriol.
Ciprofloxacine (antibiotiques de la famille des quinolones)	EC	Administration concomitante de FOSRENOL et d'antibiotiques de la famille des quinolones au cours d'une étude à dose unique chez des volontaires en bonne santé.	FOSRENOL ne doit pas être pris simultanément avec des antibiotiques de la famille des quinolones administrés par voie orale. Son absorption peut être réduite en raison de la formation d'un complexe. La biodisponibilité de la ciprofloxacine administrée par voie orale a diminué d'environ 50%.
Citrate	EC	FOSRENOL : 1000 mg Administration concomitante avec le citrate à des sujets en bonne santé.	L'absorption et les propriétés pharmacocinétiques de FOSRENOL n'ont pas été modifiées.
Digoxine	E	Digoxine : 0,5 mg Carbonate de lanthane : 3 x 1000 mg la veille de l'exposition et une dose de 1000 mg le jour de l'administration concomitante à des sujets en bonne santé.	On n'a observé aucun effet du lanthane sur l'absorption de la digoxine. Les interactions pharmacodynamiques éventuelles entre le lanthane et la digoxine n'ont pas été évaluées. Aucune des études sur les interactions médicamenteuses n'a été réalisée à la dose thérapeutique maximale recommandée de carbonate de lanthane.

Tableau 5. Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Vitamines liposolubles (A, D, E et K), vitamine B ₁₂ ou autres nutriments	EC		Le lanthane ne semble pas modifier l'absorption intestinale (voir la rubrique ESSAIS CLINIQUES, Études comparatives avec témoin actif en mode ouvert).
Lévothyroxine (hormones thyroïdiennes)	E		FOSRENOL ne doit pas être administré simultanément avec un traitement de substitution des hormones thyroïdiennes, et une surveillance accrue des taux de TSH est recommandée chez les patients qui reçoivent ces deux médicaments. La biodisponibilité de la lévothyroxine a diminué d'environ 40%.
Métoprolol	E	Métoprolol : 100 mg Carbonate de lanthane : 3 x 1000 mg la veille de l'exposition et une dose de 1000 mg le jour de l'administration concomitante à des sujets en bonne santé.	On n'a observé aucun effet du lanthane sur l'absorption du métoprolol. Les interactions pharmacodynamiques éventuelles entre le lanthane et le métoprolol n'ont pas été évaluées. Aucune des études sur les interactions médicamenteuses n'a été réalisée à la dose thérapeutique maximale recommandée de carbonate de lanthane.

Tableau 5. Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Warfarine	E	Warfarine : 10 mg Carbonate de lanthane : 3 x 1000 mg la veille de l'exposition et une dose de 1000 mg le jour de l'administration concomitante à des sujets en bonne santé.	On n'a observé aucun effet du lanthane sur l'absorption de la warfarine. Les interactions pharmacodynamiques éventuelles entre le lanthane et la warfarine (p. ex., temps de saignement ou temps de prothrombine) n'ont pas été évaluées. Aucune des études sur les interactions médicamenteuses n'a été réalisée à la dose thérapeutique maximale recommandée de carbonate de lanthane.
Autres interactions possibles			
Antibiotiques (tétracycline, doxycycline)	T	En théorie, des interactions avec des médicaments tels que la tétracycline et la doxycycline sont possibles.	Si ces composés sont administrés en concomitance, on recommande de ne pas les prendre dans les 2 heures qui précèdent ou qui suivent la prise de FOSRENOL.
Composés ayant des interactions connues avec les antiacides (chloroquine, hydroxychloroquine et kétoconazole)	T	FOSRENOL peut interagir avec les composés qui se lient aux antiacides cationiques (p. ex., à base d'aluminium, de magnésium ou de calcium).	On recommande de ne pas prendre des composés interagissant avec des antiacides (p. ex., chloroquine, hydroxychloroquine et kétoconazole) au cours des 2 heures qui précèdent ou qui suivent la prise de FOSRENOL.

Légende : E = Étude de cas; EC = Essai clinique; T = Théorique

Aucune étude n'a été menée sur les effets des médicaments sur la chélation du phosphate par le carbonate de lanthane.

Le profil des interactions médicamenteuses de FOSRENOL est caractérisé par le potentiel du lanthane de se fixer à d'autres médicaments ayant une fonction anionique (p. ex., groupes carboxyle, carbonyle et hydroxyle). Lors de l'administration d'un tel médicament où une réduction de la biodisponibilité pourrait avoir un effet clinique important au chapitre de l'innocuité ou de l'efficacité, le médecin devrait songer à administrer ce médicament séparément de FOSRENOL ou à monitorer les concentrations sanguines du médicament en question.

9.5 Interactions médicament-aliment

On n'a pas évalué l'effet de la nourriture sur la biodisponibilité de FOSRENOL, mais le moment de l'ingestion de nourriture par rapport à celui de l'administration de lanthane (durant l'ingestion de nourriture et 30 minutes après) a un effet négligeable sur la concentration systémique de lanthane (voir la rubrique PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Absorption).

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions de FOSRENOL avec des herbes médicinales n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Les radiographies de l'abdomen de patients prenant du carbonate de lanthane peuvent avoir un aspect radio-opaque caractéristique d'un agent d'imagerie.

9.8 Effets du médicament sur le style de vie

Les effets de FOSRENOL sur le style de vie n'ont pas été établis.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Les patients atteints d'insuffisance rénale terminale peuvent présenter une hyperphosphatémie consécutive à une rétention de phosphore, laquelle peut être associée à une hyperparathyroïdie secondaire et à un produit phosphocalcique élevé.

Le traitement de l'hyperphosphatémie repose habituellement sur la prise de l'ensemble des mesures suivantes : diminution de l'apport de phosphate d'origine alimentaire, élimination du phosphate par dialyse et inhibition de l'absorption du phosphate par les intestins au moyen de chélateurs des phosphates.

10.1 Mode d'action

FOSRENOL (carbonate de lanthane hydraté) agit dans la lumière de l'intestin afin de fixer le phosphore d'origine alimentaire libéré par les aliments durant leur digestion. Le carbonate de lanthane hydraté inhibe l'absorption du phosphore en formant des complexes lanthane-phosphate hautement insolubles qui ne peuvent traverser facilement la paroi du tube digestif et qui sont excrétés dans les selles.

10.2 Pharmacodynamie

Le carbonate de lanthane se dissocie dans le milieu acide du tube digestif supérieur et libère ainsi des ions lanthane qui fixent le phosphate d'origine alimentaire libéré par les aliments durant leur digestion. FOSRENOL inhibe l'absorption du phosphate en formant des complexes lanthane phosphate hautement insolubles, ce qui a pour effet de réduire à la fois la phosphatémie et le produit phosphocalcique élevé.

Lors d'études in vitro, on a constaté qu'à l'intérieur de l'éventail de pH physiologiquement pertinent de 3 à 5 du suc gastrique, le lanthane fixait environ 97% du phosphate disponible lorsqu'il était présent en quantités molaires 2 fois supérieures à celles du phosphate. Pour fixer efficacement le phosphate d'origine alimentaire, le lanthane doit être administré pendant ou immédiatement après un repas.

10.3 Pharmacocinétique

Étant donné que la chélation du phosphore d'origine alimentaire s'effectue dans la lumière de l'estomac et de la partie supérieure de l'intestin grêle, les concentrations plasmatiques de lanthane ne permettent pas de prédire l'efficacité du carbonate de lanthane hydraté.

Tableau 6. Résumé des paramètres pharmacocinétiques du lanthane chez

	C_{max}	T_{max}	t_½ (h)	ASC_{0-∞}	CL	Vd
Dose unique moyenne	1,06 (± 1,04) ng/mL		36	31,1 (± 40,5) ng·h/mL		

Absorption : Après l'administration par voie orale d'une ou de plusieurs doses de FOSRENOL à des sujets en bonne santé, la concentration de lanthane dans le plasma a été très faible, la biodisponibilité orale de la substance étant estimée à <0,002%.

Chez des sujets sains, l'aire sous la courbe (ASC) et la concentration plasmatique maximale (C_{max}) ont augmenté en fonction de la dose, mais de façon moins proportionnelle, après l'administration de doses orales uniques de 250 mg à 1000 mg de lanthane, ce qui témoigne d'une absorption limitée par la dissolution de la substance. Chez des sujets sains, la demi-vie plasmatique apparente du lanthane était de 36 heures.

Chez des patients dialysés ayant reçu pendant 10 jours 1000 mg de carbonate de lanthane hydraté 3 fois par jour, la C_{max} moyenne (±écart-type) de lanthane était de 1,06 (±1,04) ng/mL, et l'ASC_t était de 31,1 (±40,5) ng·h/mL. Pendant l'administration prolongée de lanthane (52 semaines) à des patients dialysés, la concentration moyenne de lanthane dans le plasma était d'environ 0,6 ng/mL. Lors d'analyses sanguines effectuées régulièrement chez des patients dialysés prenant du carbonate de lanthane hydraté (avec progression de la dose à l'intérieur de l'éventail de doses thérapeutiques) pendant une période pouvant atteindre 2 ans, on a noté une augmentation négligeable des concentrations plasmatiques de lanthane pendant cette période.

On n'a pas évalué l'effet de la nourriture sur la biodisponibilité de FOSRENOL, mais le moment de l'ingestion de nourriture par rapport à celui de l'administration de lanthane (durant l'ingestion de nourriture et 30 minutes après) a un effet négligeable sur la concentration systémique de lanthane.

Distribution : Le lanthane est une substance présente dans le milieu ambiant. La mesure des taux naturels de lanthane chez des patients atteints d'insuffisance rénale terminale dialysés et non traités par du carbonate de lanthane pendant les essais cliniques de Phase III a révélé la présence d'une concentration de <0,05 ng/mL à 0,90 ng/mL dans le plasma, et de <0,0006 µg/g à 1,0 µg/g dans les échantillons de tissus osseux prélevés par biopsie.

In vitro, le lanthane se lie fortement (>99%) aux protéines plasmatiques humaines, dont l'albumine sérique humaine, la glycoprotéine α1 acide et la transferrine. La fixation aux érythrocytes in vivo est négligeable chez les rats.

Dans des études au long cours menées chez des souris, des rats et des chiens, le lanthane absorbé a été largement distribué dans les tissus de l'ensemble de l'organisme, et principalement dans les os, le foie et le tube digestif, dont les ganglions lymphatiques mésentériques. Les concentrations de lanthane dans plusieurs tissus, dont le tube digestif, les os et le foie, ont augmenté au fil du temps et ont dépassé plusieurs fois les concentrations plasmatiques. Les variations des concentrations tissulaires de lanthane après l'abandon du traitement étaient différentes selon les tissus. Une proportion relativement élevée de lanthane est demeurée dans les tissus pendant plus de 6 mois après l'arrêt du traitement [pourcentage médian restant dans les os $\leq 100\%$ (rats) et $\leq 87\%$ (chiens); et dans le foie $\leq 6\%$ (rats) et $\leq 82\%$ (chiens)]. Des études menées chez l'animal n'ont pas permis d'établir que le lanthane franchissait la barrière hématoencéphalique.

Lors de 105 biopsies osseuses effectuées chez des patients traités à l'aide de FOSRENOL pendant une période maximale de 4,5 ans, on a noté à la longue une augmentation des concentrations de lanthane. Les concentrations osseuses à l'état d'équilibre n'ont pas été atteintes pendant la période considérée (voir la rubrique ESSAIS CLINIQUES, Innocuité pour les os). On a signalé des cas d'accumulation de FOSRENOL dans la muqueuse gastro-intestinale, surtout après un traitement de longue durée. La portée clinique de ce phénomène demeure inconnue.

Métabolisme : Le carbonate de lanthane n'est pas métabolisé et n'est pas un substrat du CYP450. Lors d'études sur l'inhibition du métabolisme réalisées in vitro, on a constaté que le lanthane, à des concentrations de 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ et de 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$, n'a pas d'effets inhibiteurs pertinents sur les isoenzymes du CYP450 vérifiées (1A2, C9, 2C19, 2D6 et 3A4).

Élimination : Le lanthane a été éliminé du plasma après l'arrêt du traitement; sa demi-vie est de 53 heures.

On ne possède pas d'information sur le bilan massique du lanthane chez l'être humain après son administration par voie orale. Chez des sujets sains, la plus grande partie d'une dose administrée par voie orale a été excrétée dans les selles, à peine 0,000031% environ de cette dose ayant été éliminée dans l'urine (ce qui représente $< 2\%$ de la clairance plasmatique totale).

On n'a pas mené d'études chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique présentant également une insuffisance hépatique. Chez les patients souffrant de troubles hépatiques concomitants au moment de leur admission aux études cliniques de Phase III, on n'a noté aucun signe d'exposition accrue du plasma au lanthane ou de détérioration de la fonction hépatique après l'administration d'un traitement par FOSRENOL pendant des périodes pouvant atteindre 2 ans.

On a réalisé des biopsies osseuses appariées chez 11 patients après 12 mois de traitement à l'aide de carbonate de lanthane, puis 24 à 26 mois après l'arrêt d'un tel traitement. La concentration osseuse moyenne de lanthane à la fin de la période de traitement était de 2806 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (intervalle de 530 à 5513 $\mu\text{g}/\text{kg}$); de 24 à 26 mois après la fin du traitement, la concentration moyenne était de 1903 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (intervalle de 543 à 5683 $\mu\text{g}/\text{kg}$). Il ressort de ces données restreintes que le lanthane s'élimine lentement des os. Sa clairance, a-t-on constaté, varie considérablement d'une personne à une autre.

Populations et états pathologiques particuliers

Enfants : Les propriétés pharmacocinétiques du carbonate de lanthane n'ont pas été étudiées chez les enfants (voir la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conservez le médicament à une température de 15 à 25°C; écarts permis jusqu'à 30°C. Protégez de l'humidité.

Gardez le produit dans un endroit sûr hors de la portée des enfants et des animaux de compagnie.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : carbonate de lanthane hydraté

Nom chimique : carbonate de lanthanum (III) hydraté

Formule moléculaire et masse moléculaire : $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot q\text{H}_2\text{O}$ (en moyenne $q =$ de 4 à 5 moles d'eau);
457,8 (anhydre)

Propriétés physicochimiques : Le carbonate de lanthane hydraté, poudre blanche ou presque blanche, est un carbonate basique composé principalement de carbonate tétrahydraté, $\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, bien que d'autres hydrates de lanthane puissent être présents avec 4 à 5 moles d'eau liée en moyenne. Il y a formation d'une structure macromoléculaire lors de l'association de molécules d'eau à la maille cristalline. Les valeurs pKa de son sel, l'acide carbonique, sont de 10,33 et de 6,35. Le carbonate de lanthane est insoluble dans des solvants organiques. Sa solubilité aqueuse à un pH de 1,2 se situe entre 5 mg/mL et 10 mg/mL; elle est faible à des pH alcalins.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

L'efficacité de FOSRENOL dans la diminution de la phosphorémie chez des patients atteints d'insuffisance rénale terminale a été démontrée durant 1 courte étude comparative avec placebo menée à double insu et visant la détermination de la dose, durant 2 études comparatives avec placebo, répartition aléatoire et retrait, ainsi que durant 2 études comparatives de longue durée avec témoin actif menées en mode ouvert chez des patients soumis à une hémodialyse et à une dialyse péritonéale.

Tableau 7. Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur l'hyperphosphatémie associée à l'insuffisance rénale terminale

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe (H/F en %)
LAM-IV-202	Étude de phase II à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo comportant 3 volets (volet 1 : période de sevrage de 2 semaines; volet 2 : période d'ajustement de la dose de 4 semaines; volet 3 : période de traitement	Dose quotidienne de 250 mg, 375 mg, 750 mg, 1500 mg ou 2250 mg Comprimés à croquer Durée : période d'ajustement de la dose de 4 semaines + période de traitement à double insu de 4 semaines	Total = 59 : Placebo = 19 Fosrenol = 36	55 ans (29-79)	56/44

Tableau 7. Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur l'hyperphosphatémie associée à l'insuffisance rénale terminale

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe (H/F en %)
	de 4 semaines après répartition aléatoire)				
LAM-IV-204	Étude de détermination de la dose de phase II à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo, avec groupes parallèles comportant 3 volets (volet 1 : période préliminaire à simple insu sous placebo de 1 à 3 semaines; volet 2 : période de traitement à double insu de 6 semaines; volet 3 : période de retrait de 2 semaines)	Dose quotidienne de 225 mg, 675 mg, 1350 mg ou 2250 mg Comprimés à croquer Durée : 6 semaines	Total = 144 : Placebo = 32 225 mg = 27 675 mg = 29 1350 mg = 30 2250 mg = 26	56 ans (23-84)	55/44
LAM-IV-301	Étude comparative de phase III en mode ouvert comportant 5 volets (volet 1 : période de sevrage de 1 à 3 semaines; volet 2 : période d'ajustement de la dose de 5 semaines; volet 3 : période de traitement en mode ouvert de 20 semaines; volet 4 : période de prolongation en mode ouvert de 24 semaines; volet 5 : période de prolongation facultative de 2 ans)	Dose quotidienne de 375 mg, 750 mg, 1500 mg, 2250 mg ou 3000 mg Comprimés à croquer Durée : période d'ajustement de la dose jusqu'à 5 semaines + période de traitement en mode ouvert de 20 semaines + période de prolongation en mode ouvert de 24 semaines + période de prolongation de 2 ans	Total = 800 : Agent de comparaison (carbonate de calcium) = 267 Fosrenol = 533	59 ans (19-85)	66/34
LAM-302	Étude d'ajustement posologique de phase III à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo, avec groupes parallèles comportant	Dose quotidienne de 375 mg, 750 mg, 1500 mg, 2250 mg ou 3000 mg Comprimés à croquer	Total = 93 : Placebo = 44 Fosrenol = 49	60 ans (21-83)	66/34

Tableau 7. Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques sur l'hyperphosphatémie associée à l'insuffisance rénale terminale

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe (H/F en %)
	3 volets (volet 1 : période de sevrage de 1 à 3 semaines; volet 2 : période d'ajustement posologique en mode ouvert de 6 semaines; volet 3 : période de traitement d'entretien à double insu de 4 semaines)	Durée : période d'ajustement posologique de 6 semaines + période de traitement à double insu de 4 semaines			
LAM-307	Étude comparative multicentrique de phase III, à répartition aléatoire, avec groupes parallèles, en mode ouvert comportant 3 volets (volet 1 : période de sevrage de 1 à 3 semaines; volet 2 : période d'ajustement posologique de 6 semaines; volet 3 : période de traitement d'entretien de 24 mois après répartition aléatoire)	Dose quotidienne de 375 mg, 750 mg, 1500 mg, 2250 mg ou 3000 mg Comprimés à croquer Durée : période de sevrage de 1 à 3 semaines + période d'ajustement posologique de 6 semaines + période de traitement d'entretien de 24 mois	Total = 1359 : Fosrenol = 682 Agent de comparaison = 677	55 ans (10-91)	59/41

14.2 Résultats de l'étude

Études comparatives avec placebo menées à double insu

Cent quarante-quatre (144) patients atteints d'insuffisance rénale chronique soumis à une hémodialyse et ayant une phosphatémie élevée ont reçu, après répartition aléatoire, un traitement à double insu consistant en des doses fixes de 225 mg (n=27), de 675 mg (n=29), de 1350 mg (n=30) ou de 2250 mg (n=26) de carbonate de lanthane ou d'un placebo (n=32); les doses étaient fractionnées et prises au moment des repas. Cinquante-cinq pour cent (55%) des sujets étaient de sexe masculin, 71% étaient de race noire, 25%, de race blanche, et 4% appartenaient à d'autres races. L'âge moyen des participants était de 56 ans, et la durée de la dialyse variait de 0,5 à 15,3 ans.

Cinquante-quatre (54) sujets [37 patients (33%) prenant FOSRENOL et 17 patients (53%) recevant le placebo] ont abandonné l'étude après la répartition aléatoire. Les motifs d'abandon sont indiqués dans le Tableau 8 ci-après.

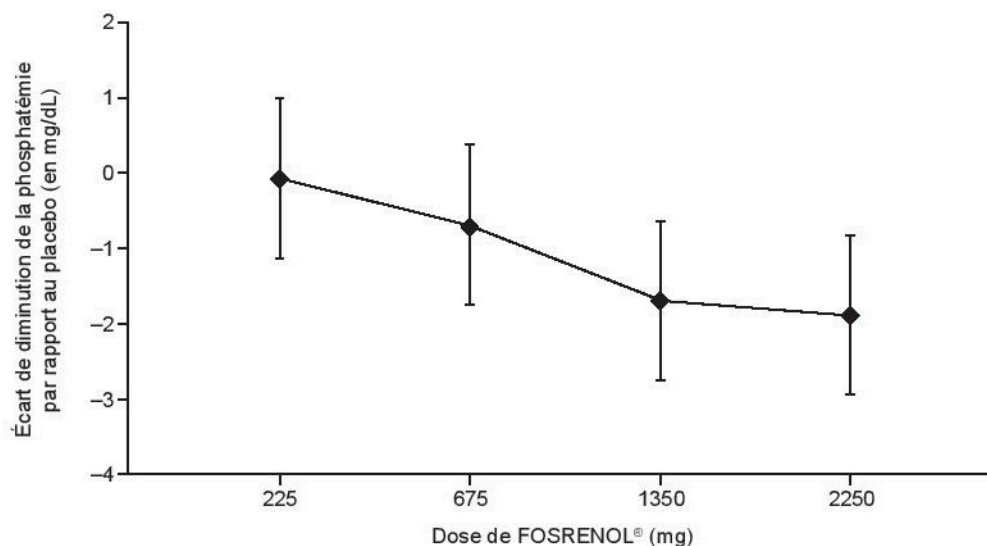
Tableau 8. Motifs d'abandon chez les sujets de l'étude LAM-204

Motifs d'abandon	FOSRENOL (n=112 sujets répartis au hasard)	Placebo (n=32 sujets répartis au hasard)
N ^{bre} total d'abandons	37 (33%)	17 (53%)
Effets indésirables, dont la mort	10 (9%)	3 (9%)
Valeurs se situant à l'extérieur des paramètres d'innocuité prédéterminés*	19 (17%)	13 (41%)
Raison d'ordre administratif ou autre	8 (7%)	1 (3%)

* Comprennent des paramètres liés à l'efficacité, comme un taux de PO₄ >10 mg/dL, un taux de PO₄XCa >80 mg²/dL² et une variation du taux d'hormone parathyroïdienne (PTH) >500 pg/mL.

L'effet du médicament à l'état d'équilibre a été obtenu après 2 semaines. L'effet après 6 semaines est représenté à la Figure 1.

Figure 1. Écart de diminution de la phosphatémie dans les groupes FOSRENOL et placebo lors d'une étude de détermination de la dose de 6 semaines menée à double insu chez des patients atteints d'insuffisance rénale terminale (avec intervalles de confiance à 95%)



Cent quatre-vingt-cinq (185) patients atteints d'insuffisance rénale terminale et soumis à une hémodialyse (n=146) ou à une dialyse péritonéale (n=39) ont été admis à 2 études comparatives avec placebo, répartition aléatoire et retrait. Soixante-quatre pour cent (64%) des sujets étaient de sexe masculin, 28% étaient de race noire, 62%, de race blanche, et 10% appartenaient à d'autres races. L'âge moyen des participants était de 58,4 ans, et la durée de la dialyse variait de 0,2 à 21,4 ans.

Après une phase d'augmentation de la dose de carbonate de lanthane de 4 à 6 semaines (phase de progression posologique) visant l'obtention d'une phosphatémie cible se situant entre 4,2 et 5,6 mg/dL durant une étude (doses maximales de 2250 mg/jour) ou ne dépassant pas 5,9 mg/dL durant la deuxième étude (doses maximales de 3000 mg/jour) et l'administration de la dose en question pendant 6 semaines, les patients ont reçu, après répartition aléatoire, du lanthane ou un placebo.

Cinquante (27%) des sujets ayant reçu du lanthane pendant la phase de progression posologique ont abandonné (de façon imprévue) les études avant la répartition aléatoire. Les motifs d'abandon étaient les suivants : effet indésirable comprenant 1 cas de mortalité (16; 8,6%), valeurs se situant à l'extérieur des paramètres d'innocuité prédéterminés (14; 7,6%) et manquement au protocole ou autre motif (20; 10,8%).

Pendant la phase de comparaison avec placebo, répartition aléatoire et retrait (4 semaines), la concentration de phosphore a augmenté de 1,9 mg/dL dans le groupe placebo par rapport aux patients qui ont continué à recevoir le traitement au moyen de carbonate de lanthane, et ce, dans les 2 études.

Études comparatives avec témoin actif en mode ouvert

On a mené 2 études de longue durée en mode ouvert réunissant en tout 2159 patients atteints d'insuffisance rénale terminale et soumis à une hémodialyse. Au cours de l'étude LAM 301, 800 patients ont achevé une période de sevrage des chélateurs des phosphates (1^{re} partie), puis, après répartition aléatoire selon un rapport de 2:1, ils ont reçu FOSRENOL ou du carbonate de calcium. Ces patients ont ensuite été soumis à une phase de progression posologique de 5 semaines (2^e partie) visant l'obtention d'une phosphatémie cible $\leq 1,8$ mmol/L. Au terme de cette période de progression posologique, les patients restants ont continué à prendre le chélateur des phosphates qui leur avait été attribué et ont été suivis pendant 6 mois (3^e partie). Après cette phase d'entretien de 6 mois, tous les sujets ayant fait l'objet de la répartition aléatoire ont été admissibles à une prolongation du traitement par FOSRENOL seulement. Cette prolongation visait principalement à évaluer l'innocuité et la tolérabilité à long terme de FOSRENOL.

Des 767 sujets qui ont entrepris la phase de progression posologique (population en intention de traiter), 101 [FOSRENOL : 60 (11,8%); calcium : 41 (16,0%)] ont abandonné l'étude avant de passer à la phase d'entretien. Deux cent quatre-vingt-onze (291) sujets [FOSRENOL : 188 (41,8%); calcium : 103 (49,8%)] ont abandonné l'étude pendant la phase d'entretien (fin de la 3^e partie). En tout, 375 sujets (y compris ceux qui ont repris l'étude au début de la prolongation) ont achevé le traitement de 6 mois qui leur avait été attribué et la prolongation de 6 mois en mode ouvert visant à évaluer l'innocuité du traitement. Les motifs d'abandon sont indiqués dans le Tableau 9.

Tableau 9. Motifs d'abandon chez les sujets de l'étude LAM-301

Motifs d'abandon	FOSRENOL (n=533 sujets répartis au hasard)	Calcium (n=267 sujets répartis au hasard)
N ^{bre} total d'abandons	271 (50,8%)	154 (57,7%)
Mort	19 (3,6%)	11 (4,1%)

Effet indésirable	82 (15,4%)	47 (17,6%)
Effet indésirable grave	12 (2,3%)	4 (1,5%)
Manquement au protocole	24 (4,5%)	11 (4,1%)
Retrait du consentement	43 (8,1%)	29 (10,9%)
Réception d'une greffe du rein	23 (4,3%)	16 (6,0%)
Sujet perdu de vue durant le suivi	5 (0,9%)	1 (0,4%)
Autres (dont 1 sujet manquant)	64 (12,0%)	34 (12,7%)

À la fin de la phase d'entretien de l'étude, la phosphatémie moyenne était de 1,73 mmol/L (soit une baisse de 0,74 mmol/L par rapport aux valeurs de départ) dans le groupe recevant FOSRENOL (doses maximales de 3000 mg/jour) et de 1,73 mmol/L (soit une baisse de 0,75 mmol/L par rapport aux valeurs de départ) dans le groupe recevant du calcium (doses maximales de 9000 mg/jour) chez les patients qui ont terminé la phase d'entretien.

Au cours de l'étude LAM-307, 1359 patients ont reçu, après répartition aléatoire, FOSRENOL ou le traitement courant². Les sujets ont mené à terme une période de sevrage de 3 semaines (1^{re} partie), pendant laquelle ils n'ont pris aucun chélateur des phosphates. Après une phase subséquente d'ajustement posologique de 6 semaines (2^e partie), les patients ont continué à prendre pendant 24 mois le traitement qui leur avait été attribué (3^e partie). En tout, 682 patients se sont vu attribuer le traitement par FOSRENOL et 677, le traitement courant².

Des 1359 patients qui ont entrepris la phase d'ajustement posologique, 842 (62%) ont abandonné le traitement avant la fin de la période de 2 ans visée par l'étude. Du nombre, 486 (71,3%) faisaient partie du groupe recevant FOSRENOL et 356 (52,6%), du groupe recevant le traitement courant².

Les motifs d'abandon sont indiqués dans le Tableau 10.

Tableau 10. Motifs d'abandon chez les sujets de l'étude LAM-307

Motifs d'abandon	FOSRENOL (n=682 sujets répartis au hasard)	Traitement courant ^a (n=677 sujets répartis au hasard)
N ^{bre} total d'abandons	487 (71,3%)	356 (52,6%)
Mort ^b	42 (6,2%)	96 (14,2%)
Effet indésirable	98 (14,4%)	29 (4,3%)

² Traitement courant : Les patients qui se sont vu attribuer, après répartition aléatoire, le traitement courant ont continué à prendre le chélateur qui leur avait été prescrit à la dose optimale nécessaire au maintien de leur phosphatémie à ≤5,9 mg/dL. Les patients étaient autorisés à changer de chélateur des phosphates durant l'étude et pouvaient aussi utiliser une association de chélateurs pour parvenir à une maîtrise optimale de leur phosphatémie.

Tableau 10. Motifs d'abandon chez les sujets de l'étude LAM-307

Motifs d'abandon	FOSRENOL (n=682 sujets répartis au hasard)	Traitement courant ^a (n=677 sujets répartis au hasard)
Dépassement des paramètres d'innocuité prédéterminés :		
Deux taux de PO ₄ >10 mg/dL	32 (4,7%)	22 (3,3%)
Deux taux de PO ₄ <2,0 mg/dL	0	2 (0,3%)
Deux taux de CaXPO ₄ >90 mg ² /dL ²	14 (2,1%)	7 (1,0%)
Calcium >11,5 mg/dL	2 (0,3%)	1 (0,1%)
Hausse de la PTH >500 pg/mL	5 (0,7%)	1 (0,1%)
Manquement au protocole	13 (1,9%)	5 (0,7%)
Retrait du consentement	107 (15,7%)	34 (5,0%)
Réception d'une greffe du rein	55 (8,1%)	75 (11,1%)
Patient perdu de vue durant le suivi	10 (1,5%)	12 (1,8%)
Autres	109 (16,0%)	73 (10,8%)

a. Traitement courant : Les patients qui se sont vu attribuer, après répartition aléatoire, le traitement courant ont continué à prendre le chélateur qui leur avait été prescrit à la dose optimale nécessaire au maintien de leur taux de phosphate à ≤5,9 mg/dL. Les patients étaient autorisés à changer de chélateur des phosphates durant l'étude et pouvaient aussi utiliser une association de chélateurs pour parvenir à une maîtrise optimale de leur phosphatémie.

b. Inscription faite en fin d'étude par l'investigateur indiquant le motif d'abandon de l'étude. Certains patients sont morts après la fin de l'étude (13 dans le groupe recevant FOSRENOL; 19 dans le groupe recevant le traitement courant). Par conséquent, le nombre total de cas de mortalité durant l'étude ou au cours des 30 jours suivant l'administration de la dernière dose du médicament à l'étude s'élevait à 178; les cas de mortalité ne figurent pas tous dans ce tableau.

L'étude LAM-307 visait principalement à évaluer l'innocuité et la tolérabilité du médicament; la maîtrise de la phosphatémie constituait ici un objectif secondaire.

Cent soixante et un (161) patients ont été admis à une autre prolongation de 12 mois de l'étude LAM-301, durant laquelle ils ont pris uniquement FOSRENOL, ce qui a porté la durée totale de l'étude à 3 ans. Le maintien de la baisse de la phosphatémie a été observé chez les patients traités par FOSRENOL pendant une période allant jusqu'à 3 ans, parmi lesquels 62% recevaient des doses quotidiennes de 2250 mg ou de 3000 mg à la 58^e semaine. Il y a eu des modifications minimales de la dose pendant le reste de l'étude. Des 90 patients qui ont mené à terme la troisième année de traitement, 49 (54,4%) avaient une phosphatémie plus favorable que la valeur cible de 1,8 mmol/L.

Lors d'un essai de prolongation de longue durée en mode ouvert de 2 ans, mené auprès de 93 patients provenant d'autres études et ayant été traités pendant une période totale allant jusqu'à 6 ans, on a observé un maintien de la baisse de la phosphatémie. Chez le faible nombre de patients qui en étaient à

leur sixième année de traitement, l'administration à long terme de carbonate de lanthane n'a pas soulevé de préoccupation relative à l'innocuité dans aucun appareil ou système de l'organisme, y compris le foie, les os et le système nerveux central.

On n'a observé aucun effet de FOSRENOL sur les concentrations sériques de 25-hydroxy- et de 1,25-dihydroxy-vitamine D, de vitamine A, de vitamine B₁₂, de vitamine E et de vitamine K chez des patients suivis pendant 6 mois.

On connaissait l'état vital de plus de 2000 patients, soit 97% des personnes ayant pris part aux études cliniques, durant et après le traitement. Le taux de mortalité annuel corrigé (taux/années d'observation) des patients traités par FOSRENOL ou recevant l'autre traitement était de 6,6%.

Innocuité pour les os

Accumulation de lanthane dans les os

Durant les études comparatives portant sur les os, il est ressorti des données moyennes une tendance à l'augmentation de la concentration osseuse de lanthane au fil du temps dans le groupe recevant le traitement courant³, la concentration médiane ayant été multipliée par 3 par rapport à la valeur de départ de 53 µg/kg (poids humide) après 24 mois. Chez les patients traités par du carbonate de lanthane, la concentration osseuse de lanthane a augmenté pendant les 12 premiers mois de traitement à l'aide de carbonate de lanthane, pour atteindre une concentration médiane de 1328 µg/kg (intervalle : 122 à 5513 µg/kg). Les concentrations médianes et les intervalles après 18 mois et 24 mois étaient comparables à ceux qui ont été obtenus après 12 mois. La concentration médiane après 54 mois était de 4246 µg/kg (intervalle : 1673 à 9792 µg/kg), soit une concentration 3 fois plus élevée que la valeur obtenue après 12 mois. Les concentrations osseuses à l'état d'équilibre n'ont pas été atteintes pendant cette période.

Histologie osseuse

On a réalisé des biopsies osseuses appariées (en début d'étude et après 1 an) chez 63 patients ayant reçu, après répartition aléatoire, FOSRENOL (n=33) ou du carbonate de calcium (n=30) au cours d'une étude. Durant une deuxième étude avec répartition aléatoire, 99 patients ont subi une biopsie initiale et de suivi après 1 ou 2 années de traitement; 63 patients ont subi des biopsies osseuses en début d'étude et après 1 an (FOSRENOL : n=31; traitement courant³ : n=32), et 52 patients ont subi des biopsies en début d'étude et après 2 ans (FOSRENOL : n=31; traitement courant³ : n=21). Des analyses histomorphométriques n'ont mis en évidence aucune différence au chapitre de l'apparition de signes de déminéralisation entre les groupes durant une période pouvant atteindre 2 ans. Cela dit, on ignore quels sont les effets à long terme du lanthane sur la qualité des os.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

³ Traitement courant : Les patients qui se sont vu attribuer, après répartition aléatoire, le traitement courant ont continué à prendre le chélateur qui leur avait été prescrit à la dose optimale nécessaire au maintien de leur phosphatémie à ≤5,9 mg/dL. Les patients étaient autorisés à changer de chélateur des phosphates durant l'étude et pouvaient aussi utiliser une association de chélateurs pour parvenir à une maîtrise optimale de leur phosphatémie.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale : On a constaté au cours d'études in vitro que le lanthane se lie au phosphate en présence d'un pH situé dans la plage physiologique (de 3 à 7). Chez le rat normal, le carbonate de lanthane (1000 mg/kg par voie orale) a accru l'excrétion fécale et réduit l'excrétion urinaire du [³²P]-phosphate administré conjointement, comparativement à ce qu'on a observé chez les témoins qui n'avaient reçu qu'un excipient, ce qui témoigne d'une liaison efficace du phosphate d'origine alimentaire. Chez des rats ayant subi une néphrectomie partielle, le carbonate de lanthane (≥ 1000 mg/kg) a réduit, quoique non significativement, l'hyperphosphatémie et l'hyperparathyroïdie associées à l'insuffisance rénale chronique.

D'après des études portant sur l'administration orale et intraveineuse du produit à des rats, la biodisponibilité orale absolue du lanthane (sous forme de carbonate de lanthane) est estimée à 0,0007%. Chez les rats et les chiens, le taux de récupération moyen du lanthane après l'administration d'une dose par voie orale était d'environ 99% et 94%, respectivement; la substance a été essentiellement excrétée dans les selles. Chez des rats à qui on a introduit une canule dans le canal cholédoque, l'excrétion biliaire du lanthane par voie intraveineuse (administré sous forme de chlorure de lanthane soluble) était la principale voie d'élimination.

Lors d'études de longue durée menées chez l'animal, on a observé une accumulation de lanthane dans les tissus, principalement dans le tube digestif, les ganglions lymphatiques mésentériques, le foie et les os (voir aussi la rubrique PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique Distribution). L'expérimentation animale n'a pas permis d'établir que le lanthane franchissait la barrière hématoencéphalique.

Toxicité d'une dose unique et de doses répétées

Durant des études sur la toxicité d'une dose unique (maximum 2000 mg/kg) administrée par voie orale à des souris et à des rats, le carbonate de lanthane n'a entraîné la mort d'aucun animal et n'a produit aucun signe de toxicité manifeste. On a également effectué, toujours chez des souris et des rats, des études sur la toxicité d'une dose unique de lanthane administrée par voie intraveineuse sous forme de chlorure (sel), lequel est soluble et permet ainsi une forte exposition générale au médicament. Les doses non létales maximales par voie intraveineuse se sont établies à 3,0 mg/kg chez la souris et à 6,25 mg/kg chez le rat. Chez ces 2 espèces, les modifications histopathologiques observées dans le foie comprenaient une dégénérescence et une nécrose des hépatocytes, avec hémorragie et inflammation 2 jours après l'administration de la substance.

Lors d'études sur la toxicité de doses répétées administrées par voie orale à des souris (durant une période allant jusqu'à 99 semaines), à des rats (durant une période allant jusqu'à 104 semaines) et à des chiens (durant une période allant jusqu'à 52 semaines), le carbonate de lanthane a été bien toléré aux doses maximales possibles de 1500 mg/kg/jour (rongeurs) et de 2000 mg/kg/jour (chiens). Au cours d'une étude de 13 semaines sur la toxicité de doses répétées (maximum 2000 mg/kg/jour) administrées par voie orale à des souris, le carbonate de lanthane a été associé à une accumulation de lanthane proportionnelle à la dose, principalement dans le foie et le fémur. On a relevé une hyperplasie épithéliale dans la muqueuse gastrique chez des rongeurs ayant reçu 500 mg/kg/jour ou plus. Il n'y a pas eu d'atteinte gastrique chez les chiens mais, au terme des 52 semaines de traitement, la concentration de lanthane dans le fémur avait augmenté de manière proportionnelle à la dose.

Dans le cadre d'études de 4 semaines sur la toxicité de doses répétées de chlorure de lanthane administrées par voie intraveineuse, des rats et des chiens ont été exposés à des concentrations plasmatiques maximales de lanthane supérieures d'environ 1500 fois (rats : 0,3 mg/kg/jour) ou 20 000 fois (chiens : 1,0 mg/kg/jour) à celle qu'on observe chez les patients (d'après une C_{max} de 1,06 ng/mL obtenue avec l'administration de 1000 mg de carbonate de lanthane hydraté 3 fois par jour). On n'a pas observé d'effets indésirables chez les rats, mais tous les chiens (mâles et femelles) recevant la dose de 1 mg/kg/jour ont présenté une hépatite chronique.

Durant les études précliniques, on a également constaté que l'administration de fortes doses de carbonate de lanthane à des rats atteints d'insuffisance rénale chronique entraînait une ostéomalacie et que la prise de suppléments de phosphate d'origine non alimentaire atténuait cet effet.

Cancérogénicité : L'administration par voie orale de carbonate de lanthane à des doses pouvant atteindre 1500 mg/kg/jour à des rats pendant une période maximale de 104 semaines n'a pas produit de signes de carcinogénicité. Chez des souris, l'administration par voie orale de carbonate de lanthane à raison de 1500 mg/kg/jour pendant une période maximale de 99 semaines a été associée à une augmentation de l'incidence des adénocarcinomes gastriques. Le traitement n'a pas eu d'effet sur l'incidence des tumeurs malignes.

Immunotoxicité : Aucune étude spécifique d'immunotoxicité n'a été réalisée.

Mutagénicité : Le carbonate de lanthane n'a pas démontré d'activité mutagène durant un test d'Ames réalisé in vitro au moyen de souches de *Salmonella typhimurium* et d'*Escherichia coli* et lors d'épreuves de mutation génique HGPRT (hypoxine-guanine-phosphoribosyl-transférase) et de dépistage d'aberrations chromosomiques effectuées in vitro sur des cellules ovariennes de hamster chinois. Le carbonate de lanthane a aussi produit un résultat négatif lors d'un test des micronoyaux de souris exécuté in vivo à des doses orales pouvant atteindre 2000 mg/kg/jour.

En outre, le chlorure de lanthane, administré par voie intraveineuse, ne s'est pas révélé clastogène au terme d'une épreuve des micronoyaux de moelle osseuse et lors d'une épreuve de synthèse de l'ADN non programmée menée sur des cellules hépatiques de rats ayant reçu une dose maximale de 0,1 mg/kg/jour, laquelle a donné lieu à des concentrations plasmatiques de lanthane plus de 2000 fois supérieures à la concentration plasmatique maximale chez l'être humain.

Toxicologie pour la reproduction et le développement : L'administration orale de carbonate de lanthane (doses pouvant atteindre 2000 mg/kg/jour) à des rates gravides n'a pas semblé nuire aux fœtus. On a observé davantage de ratons de petite taille dans le groupe ayant reçu 2000 mg/kg/jour de la substance. L'administration orale de carbonate de lanthane à des doses de 1500 mg/kg/jour à des lapines gravides a été associée à une diminution du gain de poids de la mère, de la consommation de nourriture ainsi que de la production de fèces, à une augmentation des pertes pré- et post-implantation, à une diminution des poids fœtaux, de même qu'à un retard de l'ossification fœtale.

L'administration orale de carbonate de lanthane à des doses de 2000 mg/kg/jour à des rates, depuis l'implantation jusqu'à la lactation, a entraîné un retard dans l'ouverture des yeux, une diminution du gain de poids et un retard dans le développement sexuel (séparation préputiale et ouverture vaginale) chez les ratons.

Administré à des doses pouvant atteindre 2000 mg/kg/jour, le carbonate de lanthane n'a pas eu d'effets sur la fertilité ni la capacité d'accouplement des rats ou des rates.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

FOSRENOL^{MD} carbonate de lanthane hydraté en comprimés à croquer

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **FOSRENOL** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **FOSRENOL**.

Pourquoi utilise-t-on FOSRENOL?

FOSRENOL est utilisé pour réduire le taux de phosphore dans le sang chez les adultes atteints d'insuffisance rénale terminale dialysés.

Comment FOSRENOL agit-il?

FOSRENOL se lie au phosphate présent dans l'intestin, ce qui diminue la quantité des phosphates provenant des aliments consommés qui est absorbée dans l'organisme.

Quels sont les ingrédients de FOSRENOL?

Ingrédient médicinal : carbonate de lanthane hydraté.

Ingrédients non médicinaux : dextrates (hydratés), dioxyde de silice colloïdal et stéarate de magnésium.

FOSRENOL se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés à croquer : 250 mg, 500 mg, 750 mg et 1000 mg

N'utilisez pas FOSRENOL dans les cas suivants :

- vous présentez un blocage de l'intestin;
- vous souffrez de constipation grave;
- vous présentez une hypophosphatémie (taux sanguin de phosphate trop faible);
- vous êtes allergique au carbonate de lanthane ou à l'un des autres ingrédients de FOSRENOL.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser FOSRENOL, afin d'assurer le bon usage du médicament et de réduire la possibilité d'effets indésirables. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment si vous :

- avez déjà eu un blocage de l'intestin, une déchirure de la paroi de l'intestin, de la constipation ou du diabète;
- avez déjà subi une chirurgie abdominale;
- avez déjà souffert de péritonite (inflammation de l'abdomen) ou de diverticulite (infection ou inflammation de l'intestin);
- avez déjà eu un cancer de l'estomac ou de l'intestin;
- avez un ulcère gastroduodéal (digestif) aigu, souffrez de colite ulcéreuse ou de la maladie de Crohn;
- souffrez de problèmes de foie ou d'une obstruction des voies biliaires;
- recevez un traitement à l'aide d'un chélateur.

Autres mises en garde :

FOSRENOL peut augmenter le risque de constipation, de blocage de l'intestin et de déchirure de la paroi de l'intestin. Si cela se produisait, vous pourriez devoir être hospitalisé, car une intervention chirurgicale pourrait être nécessaire. Surveillez l'apparition de signes de problèmes gastriques ou intestinaux, qui peuvent comprendre la constipation, la douleur abdominale et les ballonnements. Si vous éprouvez l'un ou l'autre de ces symptômes, dites-le à votre médecin.

FOSRENOL peut s'accumuler dans les os et dans le tube digestif. Votre professionnel de la santé en tiendra compte si vous devez prendre FOSRENOL de façon prolongée.

Votre professionnel de la santé pourrait vous conseiller de suivre une diète particulière, afin de régulariser votre apport en liquides et la quantité de phosphates que vous consommez.

Femmes enceintes ou qui allaitent :

- Il est déconseillé de prendre FOSRENOL pendant la grossesse.
- On ignore si FOSRENOL passe dans le lait maternel.
- Consultez votre professionnel de la santé :
 - si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
 - pour connaître les meilleures façons de nourrir votre bébé pendant votre traitement par FOSRENOL.

Radiographies : Dites à votre médecin que vous prenez FOSRENOL avant de passer un examen radiologique de l'abdomen, car FOSRENOL pourrait en fausser les résultats.

Endoscopie : Dites à votre médecin que vous prenez FOSRENOL avant votre endoscopie gastro-intestinale, car FOSRENOL peut laisser des dépôts de lanthane dans le tube digestif.

Analyses sanguines : Vous devrez vous soumettre régulièrement à des analyses sanguines visant à mesurer la quantité de phosphate dans votre sang.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits suivants pourraient interagir avec FOSRENOL :

- Certains médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes, y compris la ciprofloxacine.
- La lévothyroxine, un médicament utilisé pour traiter une thyroïde paresseuse (hypothyroïdie).
- Certains médicaments ne doivent pas être pris au cours des 2 heures qui précèdent ou qui suivent la prise de FOSRENOL, notamment :
 - La tétracycline et la doxycycline, deux médicaments utilisés pour traiter les infections bactériennes, y compris l'acné.
 - La chloroquine, un médicament utilisé pour traiter la malaria.
 - L'hydroxychloroquine, un médicament utilisé pour traiter la polyarthrite rhumatoïde et la malaria.
 - Le kétoconazole, un médicament utilisé pour traiter les infections fongiques.

Comment utiliser FOSRENOL :

- Prenez FOSRENOL en suivant exactement les recommandations de votre professionnel de la santé.
- Votre professionnel de la santé vous dira quelle quantité de FOSRENOL vous devez prendre.
- Fractionnez votre dose quotidienne selon les directives de votre professionnel de la santé.
- Prenez FOSRENOL pendant ou immédiatement après un repas.
- Mastiquez bien les comprimés avant de les avaler. Les comprimés ne doivent PAS être avalés entiers, car ils peuvent alors causer de graves problèmes d'estomac et d'intestin, y compris des nausées, des vomissements, des crampes abdominales et de la diarrhée.
- Si vous êtes incapable de mastiquer les comprimés, écrasez-les complètement avant de les avaler.

Dose habituelle :

Dose initiale habituelle : de 750 mg à 1500 mg par jour.

Dose d'entretien : de 1500 mg à 3000 mg par jour.

Votre professionnel de la santé vous dira quelle quantité de FOSRENOL vous devez prendre et ajustera votre dose toutes les deux ou trois semaines, afin de trouver la dose qui vous convient.

Surdose :

Les symptômes de surdosage peuvent comprendre des maux de tête, des nausées et des vomissements.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de FOSRENOL, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose, prenez la dose suivante pendant ou immédiatement après votre prochain repas. La prise d'une dose sans aliments peut causer des nausées et des vomissements. Ne prenez pas deux doses en même temps pour rattraper une dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à FOSRENOL?

En prenant FOSRENOL, vous pourriez ressentir des effets secondaires autres que ceux qui figurent dans cette liste. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- nausées
- vomissements
- troubles digestifs
- gaz
- éructations
- indigestion ou brûlures d'estomac
- diarrhée ou selles molles
- constipation
- crampes abdominales
- augmentation ou diminution de l'appétit
- hausse du taux d'aluminium dans le sang
- perturbation du goût
- sécheresse de la bouche
- soif
- difficulté à avaler
- lésions dans la bouche
- problèmes et lésions dentaires
- perte de cheveux ou de poils
- démangeaisons
- rougeurs de la peau

- perte de poids
- mal de tête
- infection des voies respiratoires
- infection de la gorge
- infection dans le nez
- taux élevé de sucre dans le sang
- taux faible ou élevé de phosphate dans le sang
- augmentation des taux d'enzymes du foie
- éruption cutanée
- transpiration plus abondante
- douleur dans les muscles et les articulations
- fatigue
- malaise
- douleur
- étourdissements

FOSRENOL peut entraîner des résultats anormaux aux analyses de sang. Votre médecin décidera quand il est nécessaire de demander une analyse sanguine et en interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT Réaction allergique cutanée : éruption cutanée, urticaire, démangeaisons		√	
COURANT Complications liées à l'accès vasculaire pour hémodialyse, y compris une occlusion (problèmes avec le tube d'accès pour la dialyse) : fièvre, frissons, sang ou pus s'écoulant du tube d'accès, apparition soudaine d'une enflure, d'un gonflement, de rougeurs et d'une douleur autour de l'accès vasculaire, engourdissement du bras ou de la main, ou peau fraîche ou pâle			√
Hypotension (basse pression) : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère		√	
RARE Douleurs à la poitrine		√	
Éosinophilie (nombre anormal de globules blancs) : douleur abdominale, éruption cutanée, perte de poids, respiration sifflante		√	
Occlusion gastro-intestinale complète (iléus) ou partielle (sous-iléus)			√

(blocage empêchant ou ralentissant le passage dans les intestins) : ballonnements, douleurs, enflure ou crampes abdominales, constipation, vomissements			
Hyperparathyroïdie (augmentation du volume des glandes parathyroïdes) : sensation de picotement ou de brûlure au bout des doigts ou des orteils ou sur les lèvres, douleurs, crampes ou spasmes musculaires, fatigue, faiblesse, douleurs menstruelles, sécheresse de la peau, ongles cassants, dépression ou anxiété		✓	
Hypocalcémie (faible taux de calcium dans le sang) : confusion ou perte de mémoire, crampes ou spasmes musculaires, sensation d'engourdissement et de picotement dans les mains, les pieds ou le visage, ongles faibles et cassants		✓	
Ostéoporose (maladie des os) : douleur au dos, rapetissement au fil du temps, posture voûtée, fractures des os		✓	
Œdème périphérique (enflure des membres)		✓	
RARE Perforation gastro-intestinale (déchirure ou trou dans la paroi de l'estomac ou de l'intestin) : apparition soudaine d'une douleur abdominale intense, d'un gonflement ou d'un ballonnement dans la région de l'estomac, nausées, vomissements, fièvre et frissons			✓
FRÉQUENCE INCONNUE			
Présence de résidus de produit dans le tube digestif : (détectable par endoscopie) ballonnements, douleur abdominale, enflure ou crampes, constipation, vomissements		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada :

- en visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur;

ou

- en téléphonant sans frais au 1 866 234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Conservez le médicament à une température de 15 à 25 °C. Protégez de l'humidité.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants et des animaux de compagnie.

Pour en savoir plus sur FOSRENOL :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>), le site Web du fabricant (<https://www.takeda.com/fr-ca/>), ou peut être obtenu en téléphonant au 1 800 268-2772.

Le présent dépliant a été rédigé par

Takeda Canada Inc.

22, rue Adelaide Ouest, bureau 3800
Toronto (Ontario) M5H 4E3

Dernière révision : 6 avril 2023

FOSRENOL et le logo FOSRENOL sont des marques de commerce déposées de Shire International Licensing BV, une société Takeda.

TAKEDA et le logo de TAKEDA sont des marques de commerce déposées de Takeda Pharmaceutical Company Limited, utilisés sous licence.