FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fosrenol 750 mg polvo oral.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada sobre contiene 750 mg de lantano (en forma de carbonato de lantano hidrato).

Excipiente(s) con efecto conocido
Cada sobre contiene además 641,7 mg de dextratos, que contienen glucosa.
Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo oral.

Polvo de color blanco a blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Fosrenol está indicado en pacientes adultos como agente quelante de fósforo para el uso en el control de la hiperfosfatemia en pacientes con insuficiencia renal crónica que se someten a hemodiálisis o diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA). Fosrenol también está indicado en pacientes adultos con insuficiencia renal crónica no sometidos a diálisis, con niveles de fósforo sérico ≥1,78 mmol/l, en los cuales una dieta baja en fósforo por sí sola es insuficiente para controlar las concentraciones séricas de fósforo**.**

4.2. Posología y forma de administración

Fosrenol se administra por vía oral.

Fosrenol polvo oral debe mezclarse con una pequeña cantidad de alimento blando (por ejemplo, compota de manzana u otro alimento similar), y consumirse de inmediato (dentro de los 15 minutos siguientes). No debe abrirse el sobre hasta el momento de su utilización. Una vez mezclado con el alimento, Fosrenol polvo oral no deberá ser conservado para utilizarlo en el futuro. Fosrenol polvo oral es insoluble, y no debe disolverse en líquidos para su administración.

Adultos, incluidos pacientes de edad avanzada (> 65 años)
Fosrenol debe tomarse con alimentos o inmediatamente después de comer, dividiendo la dosis diaria entre las comidas. Los pacientes deben seguir las dietas recomendadas, a fin de controlar la ingesta de fluidos y fósforo. Fosrenol se presenta en forma de polvo oral previsto para ser mezclado con alimentos blandos, lo que evita la necesidad de tomar líquidos adicionales. Se deberán vigilar los niveles séricos de fósforo, y se ajustará la dosis de Fosrenol cada 2 a3 semanas hasta alcanzar una concentración sérica aceptable de fósforo; posteriormente se efectuará una monitorización regular. El ajuste de la dosis puede llevarse a cabo con la presentación en comprimidos masticables, ya que estos se presentan en una variedad de concentraciones que permiten aumentos más pequeños de la dosis.

Se ha demostrado que la concentración sérica de fósforo se controla a partir de 750 mg por día. La dosis máxima estudiada en ensayos clínicos, en un número limitado de pacientes, es de 3750 mg. Los pacientes

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

que responden al tratamiento con lantano suelen alcanzar niveles aceptables de fósforo sérico con dosis de 1500 – 3000 mg de lantano por día.

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Fosrenol en niños y adolescentes menores de 18 años (ver las secciones 4.8 y 5.1). Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 5.1 y 5.2, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Insuficiencia hepática
No se ha evaluado el efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de Fosrenol. Dado su mecanismo de acción y la ausencia de metabolismo hepático, no deben modificarse las dosis en caso de insuficiencia hepática, pero deberá vigilarse cuidadosamente a los pacientes (ver las secciones 4.4 y 5.2).

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
Hipofosfatemia.
Obstrucción intestinal.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Se ha demostrado la acumulación tisular del lantano en estudios con Fosrenol en animales. En 105 biopsias óseas de pacientes tratados con Fosrenol, algunos hasta 4,5 años, se observó un aumento de los niveles de lantano con el paso del tiempo (ver sección 5.1). Se han informado casos de deposición de lantano en la mucosa gastrointestinal, principalmente después del uso prolongado. La acumulación de lantano en la mucosa gastroduodenal se aprecia endoscópicamente en forma de lesiones blanquecinas de diferentes tamaños y formas. Además, se identificaron diversas características patológicas en la mucosa gastroduodenal con acumulación de lantano, como inflamación crónica o activa, atrofia glandular, cambios regenerativos, hiperplasia foveolar, metaplasia intestinal y neoplasia.

Actualmente,el uso de Fosrenol en estudios clínicos por más de 2 años es limitado. Sin embargo, el tratamiento de pacientes con Fosrenol durante un periodo de hasta 6 años no ha demostrado ningún cambio en el perfil de riesgo/beneficio.

Se han notificado casos de obstrucción gastrointestinal, íleo, pseudoobstrucción y perforación gastrointestinal asociados al lantano, algunos de los cuales requirieron cirugía u hospitalización (ver sección 4.8).

El tratamiento con lantano solo debe utilizarse tras una cuidadosa consideración en los pacientes propensos a padecer obstrucción gastrointestinal, íleo, pseudoobstrucción y perforación; por ejemplo, aquellos con la anatomía gastrointestinal alterada (p. ej., enfermedad diverticular, peritonitis, antecedentes de cirugía gastrointestinal, cáncer gastrointestinal y úlcera gastrointestinal) y trastornos de hipomotilidad (p. ej., estreñimiento, gastroparesia diabética) y en los sujetos con medicamentos que se sabe que potencian estos efectos. Se han notificado algunos casos en pacientes sin antecedentes de enfermedad gastrointestinal. El tratamiento con lantano está contraindicado en sujetos con obstrucción intestinal en curso (ver sección 4.3).

Todos los sujetos, médicos y pacientes deben estar atentos a los signos y los síntomas de trastornos gastrointestinales, en especial estreñimiento y dolor/distensión abdominal que podrían indicar obstrucción intestinal, íleo o subíleo, durante el tratamiento con carbonato de lantano.

Se recomienda la retirada del carbonato de lantano en aquellos pacientes que presenten estreñimiento grave u otros signos y síntomas gastrointestinales graves, independientemente de las condiciones predisponentes.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En los estudios clínicos con Fosrenol no se incluyó a pacientes con úlcera péptica aguda, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn u obstrucción intestinal.

Los pacientes con insuficiencia renal pueden desarrollar hipocalcemia. Fosrenol no contiene calcio. Por lo tanto, en esta población de pacientes deberán vigilarse las concentraciones séricas de calcio a intervalos regulares, y se administrarán los suplementos adecuados.

El lantano no es metaboliza por enzimas hepáticas, pero es muy probable que se excrete en la bilis. Las afecciones que provocan una reducción marcada del flujo biliar pueden asociarse a una eliminación progresivamente más lenta del lantano, lo que podría dar lugar a un aumento de las concentraciones plasmáticas y una mayor acumulación tisular de lantano (ver las secciones 5.2 y 5.3). Como el hígado es el principal órgano de eliminación del lantano absorbido, se recomienda controlar la función hepática.

Deberá interrumpirse la administración de Fosrenol en caso de producirse hipofosfatemia.

Las rayos X abdominales de pacientes que toman carbonato de lantano podrían tener el aspecto radiopaco típico de los agentes empleados en las técnicas diagnósticas radiográficas que se usan para tomar imágenes.

Los pacientes con problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Población pediátrica

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El carbonato de lantano hidrato puede aumentar el pH gástrico. Se recomienda no tomar compuestos que se sabe que interactúan con los antiácidos dentro de las dos horas previas o posteriores a la administración de Fosrenol (por ejemplo, cloroquina, hidroxicloroquina y ketoconazol).

En sujetos sanos, la administración conjunta de citrato no afectó la absorción ni la farmacocinética del lantano.

La administración de Fosrenol en los estudios clínicos no afectó a las concentraciones séricas de las vitaminas liposolubles A, D, E y K.

Los estudios realizados en voluntarios humanos han demostrado que la administración conjunta de Fosrenol y digoxina, warfarina o metoprolol no produce cambios clínicamente relevantes en los perfiles farmacocinéticos de estos fármacos.

En jugo gástrico simulado, el carbonato de lantano hidrato no formó complejos insolubles con la warfarina, la digoxina, la furosemida, la fenitoína, el metoprolol ni el enalaprilo, lo que sugiere que las posibilidades de que afecte a la absorción de estos fármacos son bajas.

No obstante, las interacciones con fármacos como la tetraciclina y la doxiciclina son teóricamente posibles, y si es necesario administrar estos compuestos en forma conjunta, se recomienda no tomarlos dentro de las 2 horas previas o posteriores a la administración de Fosrenol.

La biodisponibilidad de la ciprofloxacina oral disminuyó en aproximadamente un 50% al administrarla conjuntamente con Fosrenol en un estudio de dosis única en voluntarios sanos. Se recomienda tomar las formulaciones de floxacina oral como mínimo 2 horas antes o 4 horas después de la administración de Fosrenol.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Los quelantes de fósforo (incluido Fosrenol) han demostrado reducir la absorción de levotiroxina. Por lo tanto, el tratamiento de reemplazo de hormona tiroidea no debe administrarse dentro de las 2 horas anteriores o posteriores a la administración de Fosrenol, y se recomienda un seguimiento más estrecho de los niveles de TSH en los pacientes que reciben ambos medicamentos.

El carbonato de lantano hidrato no es sustrato del citocromo P450, y no inhibe en forma significativa las actividades de las principales isoenzimas del citocromo humano P450, CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4, CYP2C9 o CYP2C19 *in vitro*.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos suficientes relativos al uso de Fosrenol en mujeres embarazadas.

Un estudio realizado en ratas mostró que se producía fetotoxicidad reproductiva (retraso en la apertura de los ojos y la maduración sexual) y reducción del peso de las crías con dosis elevadas (ver sección 5.3). Se desconoce el posible riesgo para los seres humanos. No se recomienda utilizar Fosrenol durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si el lantano se excreta en la leche materna. La excreción del lantano en la leche no se ha estudiado en animales. Se deberá tener cuidado a la hora de decidir si se mantiene o interrumpe la lactancia o si se mantiene o interrumpe el tratamiento con Fosrenol tras considerar el posible beneficio de la lactancia para el niño y el posible beneficio del tratamiento con Fosrenol para la madre.

Fertilidad

No hay datos disponibles sobre fertilidad con el uso de carbonato de lantano en humanos. En estudios de toxicología en ratas, el carbonato de lantano no tuvo ningún efecto adverso sobre la fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Fosrenol puede causar vértigoy mareo, que pueden alterar la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

Se ha evaluado la seguridad del carbonato de lantano para su uso en pacientes en diversos estudios clínicos. Con excepción de la cefalea y las reacciones alérgicas en la piel, las reacciones adversas al fármaco comunicadas con más frecuencia son de naturaleza gastrointestinal; estas se minimizan al tomar Fosrenol con alimentos, y por lo general ceden con el tiempo ante la administración continuada (ver sección 4.2).

Para clasificar la frecuencia de las reacciones adversas se ha utilizado la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1 000 a <1/100); raras (≥1/10 000 a <1/1 000); muy raras (<1/10 000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Infecciones e infestaciones	
Poco frecuentes	Gastroenteritis, laringitis
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Poco frecuentes	Eosinofilia
Trastornos endocrinos	
Poco frecuentes	Hiperparatiroidismo

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	Hipocalcemia
Poco frecuentes	Hipercalcemia, hiperglucemia, hiperfosfatemia, hipofosfatemia, anorexia, aumento del apetito
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes	Cefalea
Poco frecuentes	Mareos, alteración del gusto
Trastornos del oído y del laberinto	
Poco frecuentes	Vértigo
Trastornos gastrointestinales*	
Muy frecuentes	Dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómitos
Frecuentes	Estreñimiento, dispepsia, flatulencia
Poco frecuentes	Íleo, pseudoobstrucción, obstrucción intestinal, síndrome del intestino irritable, esofagitis, estomatitis, heces blandas, indigestión, trastorno gastrointestinal (sin especificar), xerostomía, trastorno de diente, eructos
Raras	Perforación intestinal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Poco frecuentes	Alopecia, aumento de la sudoración
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Poco frecuentes	Artralgia, mialgia, osteoporosis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Poco frecuentes	Astenia, dolor torácico, fatiga, malestar, edema periférico, dolor, sed
Exploraciones complementarias	
Poco frecuentes	Aumento del aluminio en sangre, aumento de GGT, aumento de las transaminasas hepáticas, aumento de la fosfatasa alcalina, pérdida de peso
Frecuencia no conocida	Presencia de residuos del producto[1]

[1]Ver la advertencia de acumulación de lantano en la mucosa gastrointestinal en la sección 4.4.*En un estudio clínico en sujetos sanos, la incidencia de acontecimientos adversos gastrointestinales fue mayor tras la administración de la formulación de Fosrenol en polvo oral (13 sujetos, 18,3%) que en comprimidos masticables (4 sujetos, 6,6%).

Experiencia post comercialización

Durante el uso de Fosrenol con posterioridad a la aprobación, se han comunicado casos de reacciones alérgicas en la piel (entre ellas erupciones cutáneas, urticaria y prurito) que muestran una relación temporal estrecha con el tratamiento con carbonato de lantano. En estudios clínicos se han observado reacciones alérgicas en la piel tanto en los grupos de Fosrenol como en los de placebo/comparador activo, clasificadas como “muy frecuentes” (≥1/10).

Si bien se ha comunicado un número de otras reacciones aisladas, ninguna de estas reacciones se considera inesperada en esta población de pacientes.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se han observado cambios transitorios en el intervalo QT, pero estos no se han asociado con un aumento en los acontecimientos adversos cardiacos.

Población pediátrica
La frecuencia, tipo y gravedad de las reacciones adversas en niños no se han establecido. En particular, existe incertidumbre sobre la acumulación en el hueso y el riesgo de retraso en el crecimiento con el tratamiento en niños.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

No se ha comunicado ningún caso de sobredosis. La mayor dosis diaria de lantano administrada a voluntarios sanos en los estudios de fase I fue de 4718 mg, administrados durante 3 días. Las reacciones adversas observadas fueron de carácter leve a moderado, e incluyeron náuseas y cefalea.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos para el tratamiento de la hiperpotasemia y la hiperfosfatemia, código ATC: V03A E03.

Fosrenol contiene carbonato de lantano hidrato. La actividad del carbonato de lantano hidrato como quelante del fósforo depende de la elevada afinidad de los iones de lantano, que se liberan de la sal carbonatada en el entorno ácido del estómago, con el fósforo de la dieta. Se forma fósforo de lantano insoluble, que reduce la absorción de fósforo en el tracto gastrointestinal.

En sujetos sanos a los que se administró Fosrenol 3 veces al día durante 3 días, en forma de polvo oral o comprimidos masticables, se determinó que Fosrenol polvo oral era equivalente desde el punto de vista farmacodinámico a Fosrenol comprimidos masticables, en función de la excreción urinaria de fósforo.

Información de los estudios donde se utilizaron comprimidos masticables
En dos estudios de fase II y dos estudios de fase III se estudió a un total de 1130 pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a hemodiálisis de mantenimiento o DPCA. Tres de los estudios eran controlados con placebo (1 en dosis fija y 2 con diseños de dosis ajustadas), y uno incluía carbonato de calcio como comparador activo. Durante estos estudios, 1016 pacientes recibieron carbonato de lantano, 267 carbonato de calcio y 176, placebo.

Dos estudios aleatorizados controlados con placebo incorporaron a pacientes sometidos a diálisis, tras una fase de lavado de quelantes de fósforo previos. Tras un ajuste de la dosis de carbonato de lantano para alcanzar niveles de fósforo sérico entre 1,3 y 1,8 mmol/l en un estudio (dosis de hasta 2250 mg/día) o ≤ 1,8 mmol/l en un segundo estudio (dosis de hasta 3000 mg/día), los pacientes fueron asignados de forma aleatoria para recibir carbonato de lantano o placebo como tratamiento de mantenimiento**.** Tras la fase aleatorizada y controlada con placebo de 4 semanas, en ambos estudios la concentración sérica de fósforo se elevó entre 0,5 y 0,6 mmol/l en el grupo de placebo, con respecto a los pacientes que habían seguido en tratamiento con carbonato de lantano. Un 61 % de los pacientes a los que se administraba carbonato de lantano mantuvo su respuesta, frente a un 23 % en el grupo de placebo.

El estudio con comparador activo demostró la reducción de las concentraciones de fósforo sérico a los niveles objetivo de 1,8 mmol/l al final del periodo de ajuste de dosis de 5 semanas, en un 51% de los pacientes del grupo de lantano frente al 57 % en el grupo de carbonato de calcio. En la semana 25, el

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

porcentaje de pacientes aleatorizados que mostraban concentraciones controladas de fósforo sérico era similar en ambos grupos de tratamiento, 29 % con lantano y 30 % con carbonato de calcio (usando la ausencia de datos como fracaso). Las concentraciones medias de fósforo sérico se redujeron en una medida similar en ambos grupos de tratamiento.

Otros estudios de extensión a largo plazo han demostrado el mantenimiento de la reducción de fósforo para algunos pacientes, tras la administración continuada de como mínimo 2 años de carbonato de lantano.

El 0,4 % de los pacientes tratados con Fosrenol presentó hipercalcemia, frente a un 20,2 % en los pacientes a los que se administró quelantes con calcio en los estudios comparativos. Las concentraciones séricas de PTH pueden fluctuar en función de la condición del paciente con respecto al calcio sérico, fósforo y vitamina D. Fosrenol no ha demostrado tener ningún efecto directo sobre las concentraciones séricas de PTH.

En los estudios óseos a largo plazo, en la población de control se observó una tendencia al aumento de las concentraciones de lantano en los huesos con el tiempo a partir de los datos promediados; la mediana se triplicó con respecto a los valores iniciales de 53 µ/kg a los 24 meses. En los pacientes tratados con carbonato de lantano, la concentración ósea de lantano se elevó durante los primeros 12 meses de tratamiento con carbonato de lantano hasta una mediana de 1328 µ./kg (rango 122 a5513 µ/kg). La mediana y el rango de las concentraciones a los 18 y 24 meses fueron similares a los valores a los 12 meses. La mediana a los 54 meses fue 4246 µ/kg (rango 1673 a9792 µ/kg).

Las biopsias óseas comparadas (al inicio y después de uno o dos años), en pacientes aleatorizados para recibir Fosrenol o carbonato de calcio en un estudio y en pacientes aleatorizados para recibir Fosrenol o un tratamiento alternativo en un segundo estudio, no mostraron ninguna diferencia en el desarrollo de defectos de mineralización entre los grupos.

<u>Población pediátrica</u>

Se realizó un estudio abierto para investigar la eficacia y la seguridad de Fosrenol en pacientes pediatricos hiperfosfatémicos con insuficiencia renal crónica en programa de diálisis. Este estudio no alcanzó el tamaño de la muestra originalmente planificado que era necesario para la comparación de no inferioridad estadística con el carbonato de calcio, por lo que solo se realizó un análisis descriptivo de los datos finales. Entre los 52 pacientes de la población FAS, que estuvieron expuestos al carbonato de lantano en las Partes 2b y 3 combinadas; 51 se incluyeron y 10 discontinuaron en la Parte 2b; 42 pacientes se incluyeron y 7 discontinuaron en la Parte 3; la exposición total fue de 26,4 paciente-año; y el tiempo de observación fue de 36,8 paciente-año.

Tras 8 semanas de tratamiento con Fosrenol, el 35 % de los sujetos incluidos en la población del análisis principal cumplió los niveles objetivo de fósforo sérico según la organización the Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) (es decir, <1,94 mmol / l para la edad <12 años; <1,78 mmol / l para edades entre 12 y 18 años).

No se identificaron nuevos problemas de seguridad significativos con el carbonato de lantano en este estudio en sujetos pediátricos con enfermedad renal crónica que estaban en diálisis, a los que se les administró una dosis diaria media de 1,705 mg (mediana de 1.500 mg)

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Como la unión entre el lantano y el fósforo de la dieta se produce en el lumen del estómago y la parte superior del intestino delgado, la efectividad terapéutica de Fosrenol no depende de los niveles plasmáticos de lantano.

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

El lantano está presente en el ambiente. Los niveles basales medidos en los pacientes con insuficiencia renal crónica no tratados con carbonato de lantano hidrato durante los estudios clínicos de fase III, se encontraron en concentraciones de <0,05 a 0,90 ng/ml en plasma, y <0,006 a 1,0 ϕ.g/g en muestras de biopsias óseas.

Absorción

En sujetos sanos a los que se administró Fosrenol 3 veces al día durante 3 días, en forma de polvo oral o comprimidos masticables, la exposición sistémica al lantano (en función de AUC_{0-48} y C_{max}) fue aproximadamente un 30 % superior y más variable tras la administración de Fosrenol polvo oral que de Fosrenol comprimidos masticables. En comparación con los datos para los comprimidos masticables (ver más adelante), la exposición sistémica que surge del polvo oral sigue siendo coherente con una biodisponibilidad absoluta <0,00 2%.

En niños y adolescentes hiperfosfatémicos con insuficiencia renal crónica en programas de diálisis a los que se administró polvo oral por la mañana después del desayuno, el lantano se absorbió lentamente con un t_{max} que normalmente tuvo lugar entre 3 y 8 horas después de la administración, ocurriendo como tarde entre 12 y 24 horas tras una dosis única. El perfil farmacocinético del lantano en los pacientes pediátricos mostró alta variabilidad con el coeficiente de variación (CV) para la C_{max} y el AUC del lantano mayor del 100 %. El $t_{½}$ del lantano no pudo estimarse en todos los sujetos, pero la media de $t_{½}$ fue aproximadamente de 19 horas (rango, de 5 a 35 horas).

Información de los estudios donde se utilizaron comprimidos masticables
El carbonato de lantano hidrato tiene una baja solubilidad acuosa (<0,01 mg/ml con pH 7,5), y se absorbe mínimamente tras la administración oral. Se estima que la biodisponibilidad oral absoluta es <0,002 % en humanos.

En sujetos sanos, el AUC y la C_{max} plasmáticas aumentaron en función de la dosis, pero en forma no proporcional, tras dosis orales únicas de 250 a 1000 mg de lantano, lo que es coherente con una absorción limitada por la disolución. La semivida de eliminación plasmática aparente en sujetos sanos fue de 36 horas.

En pacientes dializados a quienes se administró durante 10 días una dosis de 1000 mg de lantano 3 veces al día, la media de la concentración máxima plasmática (± DE) fue de 1,06 (± 1,04) ng/ml, y la media de $AUC_{último}$fue de 31,1 (± 40.5) ng.h/ml. La monitorización regular de las concentraciones sanguíneas en 1707 pacientes dializados que tomaron carbonato de lantano hidrato durante un plazo máximo de 2 años no indicó ningún aumento en las concentraciones plasmáticas de lantano a lo largo de este periodo.

Distribución

El lantano no se acumula en el plasma de los pacientes ni en los animales tras la administración oral repetida de carbonato de lantano hidrato. La pequeña fracción del lantano administrado por vía oral que se absorbe se une en gran medida a las proteínas plasmáticas (>99.7%), y en los estudios en animales se distribuyó en forma generalizada a los tejidos sistémicos, principalmente huesos, hígado y el tracto gastrointestinal, incluidos los ganglios linfáticos mesentéricos. En estudios en animales a largo plazo, las concentraciones de lantano en diversos tejidos, entre ellos el tracto gastrointestinal, huesos e hígado, aumentaron con el tiempo a niveles de varios órdenes de magnitud por encima de los valores en plasma. En algunos tejidos se alcanzó un nivel de aparente estado de equilibrio de lantano (por ejemplo, en el hígado), en tanto las concentraciones en el tracto gastrointestinal aumentaron con la duración del tratamiento. Los cambios en los niveles tisulares de lantano tras la suspensión del tratamiento variaron entre los tejidos. Se acumuló una proporción relativamente alta de lantano en los tejidos durante más de 6 meses tras el cese de la administración (la mediana porcentual del lantano acumulado en los huesos fue ≤100% (en ratas) y ≤87% (en perros), y en el hígado ≤6% (en ratas) y ≤82 % (en perros). No se observó ninguna reacción

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

adversa asociada con la acumulación tisular de lantano en los estudios de largo plazo en animales con dosis orales elevadas de carbonato de lantano (ver sección 5.3). (Ver sección 5.1 para obtener información sobre los cambios en las concentraciones de lantano en las biopsias óseas tomadas de pacientes dializados después de un año de tratamiento con quelantes de fósforo con lantano frente a quelantes con calcio).

Las medias de la C_{max} y el $AUC_{último}$ de lantano en niños (<12 años) que recibieron una dosis única de 500 mg de carbonato de lantano fueron de aproximadamente un tercio de los valores observados en los adolescentes (≥12 años) que recibieron 1000 mg de carbonato de lantano (C_{max} media de 0,214 ng/ml frente a 0,646 ng/ml y $AUC_{último}$ medio de 2,57 ng·h/ml frente a 8,31 ng·h/ml, respectivamente).

Metabolismo o Biotransformación

El lantano no se metaboliza.

No se han llevado a cabo estudios en pacientes con insuficiencia renal crónica con disfunción hepática. En los pacientes con trastornos hepáticos coexistentes al momento de la incorporación a los estudios clínicos de fase III, no hubo evidencia de un aumento de la exposición plasmática al lantano ni empeoramiento de la función hepática tras el tratamiento con Fosrenol durante periodos de hasta 2 años.

Eliminación

El lantano se excreta principalmente en las heces, y solo alrededor del 0,000031 % de la dosis oral se excreta por vía urinaria en los sujetos sanos (el aclaramiento renal es de aproximadamente 1 ml/min, lo que representa < 2 % del aclaramiento plasmático total).

Tras la administración intravenosa en animales, el lantano se excreta principalmente en las heces (74 % de la dosis), tanto a través de la bilis como directamente de la pared intestinal. Se excreta por vía renal en una menor proporción.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, fertilidad o genotoxicidad.

El carbonato de lantano hidrato redujo la acidez gástrica en las ratas, en un estudio farmacológico de seguridad.

En ratas a las que se administraron dosis altas de carbonato de lantano hidrato a partir del Día 6 de gestación hasta el Día 20 postparto no se produjeron efectos maternos, pero se observó una reducción en el peso de las crías y retraso en determinados marcadores del desarrollo (apertura de ojos y vaginal). En conejas a las que se les administraron dosis altas de carbonato de lantano hidrato durante la gestación se observó toxicidad materna, con reducción de la ingesta materna de alimentos y aumento de peso corporal, aumento de las pérdidas previas y posteriores a la implantación y disminución del peso de las crías.

El carbonato de lantano hidrato no resultó carcinógeno en ratas ni ratones. En los ratones se observó un aumento de adenomas glandulares gástricos en el grupo de dosis altas (1500 mg/kg/día). Se considera que la respuesta neoplásica en los ratones está relacionada con una exacerbación de los cambios patológicos espontáneos en el estómago, y que tiene escasa significación clínica.

Los estudios en animales han demostrado acumulación de lantano en los tejidos, principalmente en el tracto gastrointestinal, los ganglios linfáticos mesentéricos, el hígado y los huesos (ver sección 5.2).

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

No obstante, los estudios a lo largo de la vida en animales sanos no indican un riesgo para el ser humano por el uso de Fosrenol. No se han realizado estudios específicos de inmunotoxicidad.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Dextratos (hidratados)
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio.

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

2,1g de polvo oral en sobres fabricados con un laminado de tereftalato de polietileno/aluminio/polietileno.

Tamaño del envase: 90 sobres (caja exterior que contiene 9 cajas de 10 sobres).

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza, 50-58 Baggot Street Lower,
Dublin 2, D02 HW68, Irlanda

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

76054

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 08 junio 2012
Fecha de la última renovación: 19 marzo 2014

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

04/2025

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios