

## FICHA TÉCNICA

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Fosrenol 1000 mg comprimidos masticables.

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

#### Composición cualitativa y cuantitativa

Cada comprimido masticable contiene carbonato de lantano hidrato equivalente a 1000 mg de lantano.

#### Excipiente(s) con efecto conocido

Los comprimidos masticables contienen además un promedio de 2132 mg de dextratos, que contienen glucosa.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido masticable.

Comprimidos blancos, redondos, 22mm, con borde biselado, planos, marcados con “S405/1000” por un lado.

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Fosrenol está indicado en pacientes adultos como 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 ambulatoria continua (DPAC). Fosrenol también está indicado en pacientes adultos con enfermedad renal crónica no sometidos a diálisis, con niveles de fósforo sérico  $\geq 1,78$  mmol/l, en los cuales una dieta baja en fósforo por sí sola es insuficiente para controlar dichas concentraciones séricas de fósforo.

#### 4.2. Posología y forma de administración

Fosrenol es para administración oral.

Los comprimidos deben masticarse por completo y no deben tragarse enteros. Para facilitar la masticación los comprimidos pueden triturarse. Si está disponible Fosrenol polvo oral, se pueden reemplazar los comprimidos masticables en pacientes que tienen dificultad para masticar los comprimidos (ver sección 4.4).

#### *Adultos, incluidos pacientes de edad avanzada (> 65 años)*

Fosrenol debe tomarse con o inmediatamente después de ingerir alimentos, dividiendo la dosis diaria entre las comidas. Los pacientes deben seguir las dietas recomendadas para controlar el consumo de líquidos y el fósforo. Fosrenol se presenta como comprimido masticable, evitando así la necesidad de beber más líquidos. Se deben vigilar las concentraciones séricas de fósforo y ajustar la dosis de Fosrenol cada 2 a 3

semanas hasta que se alcance una concentración de fósforo sérico aceptable, efectuando una monitorización regular posteriormente.

Se ha demostrado que las concentraciones séricas de fósforo se controlan con dosis a partir de 750 mg diarios. La dosis máxima estudiada en ensayos clínicos, con un número limitado de pacientes, ha sido de 3750 mg. Los pacientes que responden al tratamiento con lantano suelen alcanzar concentraciones séricas de fósforo aceptables con dosis de 1500 – 3000 mg de lantano al 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 valorado el efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de Fosrenol. Dado su mecanismo de acción y la ausencia de metabolismo hepático, no es necesario modificar las dosis en presencia de insuficiencia hepática, aunque los pacientes deben ser cuidadosamente monitorizados (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 deposición tisular del lantano con Fosrenol en estudios realizados en animales. En 105 biopsias óseas de pacientes tratados con Fosrenol, algunos hasta 4,5 años, se observó un aumento en los niveles de lantano con el 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. No obstante, el tratamiento de sujetos con Fosrenol por un plazo de hasta 6 años no ha demostrado ningún cambio en el perfil de riesgos y beneficios.

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 cuando se utiliza 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.

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

Los comprimidos de Fosrenol se deben masticar por completo y no se deben tragar enteros (ver sección 4.2). Se han notificado complicaciones gastrointestinales graves asociadas a los comprimidos de Fosrenol no masticados o mal masticados.

Los pacientes con insuficiencia renal podrían desarrollar hipocalcemia. Fosrenol no contiene calcio. Por lo tanto, deben vigilarse las concentraciones de calcio sérico en intervalos regulares en este grupo de pacientes y administrar los suplementos adecuados.

El lantano no se metaboliza por enzimas hepáticos, pero es muy probable que se excrete en la bilis. Los trastornos que determinan una reducción importante del flujo biliar pueden asociarse a una eliminación progresivamente más lenta de lantano, lo que determinaría un aumento de sus concentraciones plasmáticas y una mayor deposición tisular del mismo (ver las secciones 5.2 y 5.3). Dado que el hígado es el principal órgano de eliminación del lantano absorbido, se recomienda la monitorización de la función hepática.

La administración de Fosrenol se debe interrumpir si aparece 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 podría aumentar el pH gástrico. Se recomienda que los compuestos, que se sabe que interactúan con los antiácidos, se tomen al menos 2 horas antes o después de administrar Fosrenol (p. ej., cloroquina, hidroxiclороquina y ketoconazol).

En sujetos sanos, la coadministración de citrato no afectó a la absorción ni a 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 coadministración 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 enalapril, lo que indica que las posibilidades de que afecte a la absorción de estos fármacos son bajas.

Sin embargo, es teóricamente posible que se produzcan interacciones con fármacos como la tetraciclina y la doxiciclina y si es preciso administrar conjuntamente estos compuestos, se recomienda no tomarlos dentro de las 2 horas anteriores 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.

Los quelantes de fosfato (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 toma 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 de forma significativa las actividades de las principales isoenzimas del citocromo P450 humano 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 fetotoxicidad reproductiva (retraso en la apertura de los ojos y la maduración sexual) y una 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 debe 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 vértigo y mareo, que pueden alterar la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

#### **4.8. Reacciones adversas**

Las reacciones adversas al fármaco que se notificaron con más frecuencia, exceptuando cefalea y reacciones alérgicas en la piel, son de naturaleza gastrointestinal y estas se reducen tomando Fosrenol con alimentos y generalmente remiten con el tiempo con la administración continuada (ver sección 4.2).

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

<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Poco frecuentes	Gastroenteritis, laringitis

<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Poco frecuentes	Eosinofilia
<b>Trastornos endocrinos</b>	
Poco frecuentes	Hiperparatiroidismo
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Frecuentes	Hipocalcemia
Poco frecuentes	Hipercalcemia, hiperglucemia, hiperfosfatemia, hipofosfatemia, anorexia, aumento del apetito
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuentes	Cefalea
Poco frecuentes	Mareo, alteración del gusto
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	
Poco frecuentes	Vértigo
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
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
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Poco frecuentes	Alopecia, aumento de la sudoración
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Poco frecuentes	Artralgia, mialgia, osteoporosis
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Poco frecuentes	Astenia, dolor torácico, fatiga, malestar general, edema periférico, dolor, sed
<b>Exploraciones complementarias</b>	
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 <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ver la advertencia de acumulación de lantano en la mucosa gastrointestinal en la sección 4.4.

#### *Experiencia postcomercialización:*

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” ( $\geq 1/10$ ).

Aunque se ha descrito una serie de reacciones aisladas adicionales, ninguna de esas reacciones se considera inesperada en esta población de pacientes.

Se han observado cambios transitorios en el intervalo QT, pero estos no se han asociado a incrementos en los acontecimientos adversos cardíacos.

#### *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](http://www.notificaRAM.es)

### **4.9. Sobredosis**

No se han notificado casos de sobredosis. La dosis diaria máxima de lantano administrada a voluntarios sanos durante los estudios de fase I fue de 4718 mg, administrados durante 3 días. Las reacciones adversas observadas fueron leves a moderadas e incluyeron náuseas y dolor de cabeza.

## **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 de fósforo depende de la gran 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 fosfato de lantano insoluble que reduce la absorción del fósforo en el tubo digestivo.

En dos estudios de fase II y en dos estudios de fase III se estudió a un total de 1130 pacientes con insuficiencia renal crónica sometidos a hemodiálisis de mantenimiento o DPAC. Tres estudios se controlaron con placebo (1 dosis fija y 2 diseños de dosis ajustadas) y uno incluyó carbonato de calcio como comparador activo. Durante estos estudios, 1016 pacientes recibieron carbonato de lantano, 267 recibieron carbonato de calcio y 176, placebo.

Dos ensayos aleatorizados controlados con placebo incluyeron pacientes en diálisis tras una fase de lavado de quelantes de fosfato previos. Tras ajustar la dosis de carbonato de lantano para alcanzar concentraciones de fósforo sérico entre 1,3 y 1,8 mmol/l en un estudio (dosis de hasta 2250 mg/día) o  $\leq 1,8$  mmol/l en un segundo estudio (dosis hasta de 3000 mg/día), los pacientes fueron asignados de forma aleatoria a recibir tratamiento de mantenimiento con carbonato de lantano o con placebo. Tras la fase aleatorizada controlada con placebo de 4 semanas, la concentración de fosfato sérico aumentó entre 0,5 y 0,6 mmol/l en el grupo placebo en ambos estudios comparada con los enfermos que siguieron con carbonato de lantano. Un 61 % de los pacientes del grupo carbonato de lantano mantuvieron la respuesta frente a un 23 % del grupo placebo.

El estudio con el comparador activo demostró que las concentraciones de fosfato sérico se redujeron a los niveles diana de 1,8 mmol/l al final del período de ajuste de dosis de 5 semanas en un 51 % de los casos en el grupo de lantano y en un 57 % de los casos en el grupo del carbonato de calcio. A las 25 Semanas de tratamiento, el porcentaje de pacientes aleatorizados que siguieron mostrando concentraciones de fosfato sérico controladas fue similar en los dos grupos de tratamiento, 29% para los tratados con lantano y 30 % para los que recibieron carbonato de calcio (usando la ausencia de datos como fracaso). Las

concentraciones medias de fosfato sérico se redujeron en un grado parecido en ambos grupos de tratamiento.

Estudios adicionales a más largo plazo han demostrado que el control eficaz de las concentraciones de fósforo se mantiene al menos 2 años después de la administración continuada de carbonato de lantano.

Se notificó hipercalcemia en un 0,4 % de los pacientes que recibieron Fosrenol, en comparación con un 20,2 % de quienes recibieron quelantes con calcio en los estudios comparativos. Las concentraciones séricas de PTH podrían fluctuar en función del estado del paciente con respecto al calcio sérico, al fósforo y a la vitamina D. No se ha demostrado que Fosrenol tenga efectos directos en las concentraciones séricas de PTH.

En los estudios óseos a largo plazo, se observó una tendencia hacia el aumento de las concentraciones de lantano en los huesos con el tiempo en la población de referencia utilizando datos promediados, triplicándose la mediana con respecto a los valores basales de 53 µg/kg a los 24 meses. En los pacientes tratados con carbonato de lantano, las concentraciones de lantano en los huesos aumentaron durante los 12 primeros meses del tratamiento hasta una mediana de 1328 µg/kg (intervalo de 122 a 5513 µg/kg). La mediana y el intervalo de concentraciones a los 18 y a los 24 meses fueron parecidos a los de los 12 meses. La mediana a los 54 meses fue de 4246 µg/kg (intervalo de 1673 a 9792 µg/kg).

Las biopsias óseas comparadas (al inicio y después de uno o dos años) en pacientes aleatorizados a Fosrenol o carbonato de calcio en un estudio y en pacientes aleatorizados a Fosrenol o un tratamiento alternativo en un segundo estudio demostraron que no había diferencias en el desarrollo de defectos de mineralización entre los grupos.

#### Población pediátrica

Se realizó un estudio abierto para investigar la eficacia y la seguridad de Fosrenol en pacientes pediátricos 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 26,8 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 la luz del estómago y la parte superior del intestino delgado, la eficacia terapéutica de Fosrenol no depende de los niveles de lantano en plasma.



El lantano está presente en el entorno. La medición de los niveles de fondo en pacientes con insuficiencia renal crónica no tratados con carbonato de lantano hidrato durante los ensayos clínicos de fase III reveló concentraciones de  $< 0,05$  a  $0,90$  ng/ml en plasma, y  $< 0,006$  a  $1,0$  µg/g en las muestras de biopsias óseas.

### Absorción

El carbonato de lantano hidrato tiene una solubilidad acuosa baja ( $< 0,01$  mg/ml con un pH 7,5) y se absorbe mínimamente después de la administración. Se calcula que la biodisponibilidad oral absoluta es del  $< 0,002$  % en humanos.

En sujetos sanos, el AUC y la  $C_{\text{máx}}$  plasmática aumentaron en función de la dosis, pero de forma no proporcional, después de la administración de dosis únicas por vía oral de 250 a 1000 mg de lantano, lo cual es coherente con la absorción limitada por la disolución. La semivida de eliminación plasmática aparente en los sujetos sanos fue de 36 horas.

En pacientes sometidos a diálisis renal a quienes se administró durante 10 días una dosis de 1000 mg de lantano 3 veces al día, la concentración plasmática máxima media ( $\pm$  desviación estándar) fue de  $1,06 (\pm 1,04)$  ng/ml y el AUC<sub>último</sub> medio fue de  $31,1 (\pm 40,5)$  ng.h/ml. La monitorización regular de las concentraciones sanguíneas en 1707 pacientes sometidos a diálisis renal que tomaron carbonato de lantano hidrato durante un máximo de 2 años no reveló aumentos en las concentraciones de lantano en plasma durante ese período de tiempo.

### Distribución

El lantano no se acumula en el plasma en los pacientes ni en los animales después de la administración repetida de carbonato de lantano hidrato por vía oral. 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 realizados en animales, se distribuyó de forma generalizada por los tejidos del organismo, predominantemente, los huesos, el hígado y el tubo digestivo, incluyendo los ganglios linfáticos mesentéricos. En los estudios a largo plazo llevados a cabo en animales, las concentraciones de lantano en varios tejidos, como el tubo digestivo, los huesos y el hígado, aumentaron con el tiempo hasta llegar a niveles mucho mayores a los niveles en plasma. En algunos tejidos (p. ej., el hígado) se alcanzó un estado estacionario aparente en el nivel de lantano, mientras que las concentraciones en el tubo digestivo aumentaron con la duración del tratamiento. Los cambios en los niveles de lantano en los tejidos después de interrumpir el tratamiento variaron entre los tejidos. Se retuvo una proporción relativamente alta de lantano en los tejidos durante más de 6 meses después de finalizar la administración: la mediana porcentual del lantano retenido en los huesos fue del  $\leq 100$  % (en ratas) y del  $\leq 87$  % (en perros); y en el hígado fue del  $\leq 6$  % (en ratas) y del  $\leq 82$  % (en perros). No se observaron efectos adversos asociados a la deposición tisular del lantano en los estudios a largo plazo llevados a cabo en animales con dosis orales elevadas de carbonato de lantano (ver sección 5.3). (Ver la sección 5.1 para obtener información relativa a los cambios en las concentraciones de lantano en las biopsias óseas realizadas a pacientes sometidos a diálisis renal después de un año de tratamiento con quelantes de fósforo que contenían lantano frente a quelantes de fósforo que contenían calcio).

Las medias de la  $C_{\text{max}}$  y el AUC<sub>último</sub> de lantano en niños ( $<12$  años) que recibieron una dosis única de 500 mg de carbonato de lantano fueron de aproximadamente tercio de los valores observados en los adolescentes ( $\geq 12$  años) que recibieron 1000 mg de carbonato de lantano ( $C_{\text{max}}$  media de  $0,214$  ng/ml frente a  $0,646$  ng/ml y AUC<sub>último</sub> 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 realizado estudios de pacientes con insuficiencia renal crónica y disfunción hepática. En pacientes con trastornos hepáticos coexistentes en el momento de inclusión en los estudios clínicos de fase III no hubo pruebas de una mayor exposición en plasma al lantano ni de un empeoramiento de la función hepática después del tratamiento con Fosrenol durante períodos de hasta 2 años.

### Eliminación

El lantano se excreta principalmente en las heces y solo en torno a un 0,000031 % de una dosis oral se excreta por vía urinaria en los sujetos sanos (la depuración renal es de aproximadamente 1 ml/min, lo que representa un < 2 % de la depuración plasmática total).

Después de la administración intravenosa en animales, el lantano se excreta principalmente en las heces (el 74 % de la dosis) tanto a través de la bilis como por transferencia directa por toda la pared intestinal. La excreción renal fue una vía menos significativa.

### **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 de seguridad farmacológica.

En ratas a las que se administraron dosis elevadas de carbonato de lantano hidrato desde el Día 6 de la gestación hasta el Día 20 después del parto no se produjeron efectos maternos, pero se redujo el peso de las crías y se observaron retrasos en algunos marcadores del desarrollo (apertura de ojos y vaginal). En conejos a los que se administraron dosis diarias elevadas de carbonato de lantano hidrato durante la gestación se observó toxicidad materna con una reducción de la ingesta de alimentos materna y aumento del peso corporal, incrementos en las pérdidas previas y posteriores a la implantación y reducción del peso de las crías.

El carbonato de lantano hidrato no fue cancerígeno en los ratones ni en las ratas. En los ratones se observó un aumento de adenomas glandulares gástricos en el grupo que recibió dosis altas (1500 mg/kg/día). La respuesta neoplásica en los ratones se considera que está relacionada con una exacerbación de los cambios estomacales patológicos espontáneos y que tiene poca significación clínica.

Los estudios realizados en animales han demostrado que se produce deposición del lantano en los tejidos, principalmente en el tubo digestivo, en los ganglios linfáticos mesentéricos, en el hígado y en los huesos (ver la sección 5.2). No obstante, los estudios a lo largo de la vida de animales sanos no indican que el uso de Fosrenol suponga un peligro para los humanos. No se han llevado a cabo 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**

Frascos cilíndricos blancos de HDPE que contienen una bobina de rayón y llevan un capuchón roscado de seguridad de polipropileno a prueba de niños.

#### *Tamaños de envase*

10, 15 comprimidos. Envase múltiple: 90 (6 envases de 15) comprimidos masticables. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **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**

68434

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

Fecha de la primera autorización: 02 diciembre 2007

Fecha de la última renovación: 19marzo 2014

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

04/2025