

Carbonat de lantà hidratat

Quelant del fòsfor en pacients amb insuficiència renal crònica en hemodiàlisi o diàlisi peritoneal ambulatoria

Informe d'avaluació per la Comissió Farmacoterapèutica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron
Data 10/09/08 Codi 19/08

1.- SOL·LICITUD I DADES DEL PROCÉS D'AVUACIÓ

Facultatiu que efectua la sol·licitud: XXX

Servei: Nefrologia

Justificació de la sol·licitud: Quelant del fòsfor alternatiu a carbonat de calci, acetat de calci o sevelàmer amb baixa incidència d'hipercalcèmia

Sol·licitud: 07/05/08

Autors: Miriam Maroto , Juan Carlos Juárez, Lourdes Girona

2.- ÀREA DESCRIPTIVA DEL MEDICAMENT

Nom genèric: Carbonat de Lantà hidratat ($\text{La}_2(\text{CO}_3)_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$)

Nom comercial: Fosrenol

Laboratori: Shire Pharmaceuticals Iberica LTD.

Grup terapèutic.

Denominació: Fàrmacs antihiperpotasèmics i antihiperfosfatèmics

Codi ATC: V03AE

Via d'administració: Oral

Dispensació: Recepta mèdica normal

Via de registre: Reconeixement mutu

Presentacions i preu				
Forma farmacèutica i dosis	Envàs de x unitats	Codi nacional	Cost per unitat PVP amb IVA (€)	Cost per unitat PVL amb IVA (€)
Comprimits masticables de 500 mg	90 comp.	658411	2,13	1,61
Comprimits masticables de 750 mg	90 comp.	658412	2,62	2,10
Comprimits masticables de 1000 mg	90 comp.	658404	2,95	2,43

3.- ÀREA D'ACCIÓ FARMACOLÒGICA

4.1 Introducció i Mecanisme d'acció

La majoria dels pacients en hemodiàlisi o diàlisi peritoneal desenvolupen hiperfosfatèmia, encara que segueixin una dieta baixa en fòsfor. Si no es té un control d'aquest fòsfor, pot donar lloc freqüentment a malalties òssies que cursen amb dolor, ossos fràgils, deformitats esquelètiques i fractures. A més a més, la hiperfosfatèmia contribueix al desenvolupament de malalties cardiovasculars.

Actualment, el carbonat i acetat càlcic i el sevelàmer son les opcions farmacològiques utilitzades pel tractament de l'hiperfosfatèmia.

Carbonat de lantà hidratat és un quelant del fòsfor que actua a nivell intestinal. Els ions de lantà (La^{3+}) que s'alliberen de la sal carbonatada en el medi àcid de l'estómac, presenten gran afinitat pels ions del fòsfor de la dieta. Es forma fosfat de lantà insoluble que redueix l'absorció de fòsfor en el tub digestiu.

4.2 Indicacions clíniques formalment aprovades i data d'aprovació

AEMPS: Quelant de fòsfor pel control de la hiperfosfatèmia en pacients amb insuficiència renal crònica que se sotmeten a hemodiàlisi o diàlisi peritoneal ambulatoria continua (DPAC) (Febrer 2007)

FDA: Reducció del fosfat sèric en pacients amb insuficiència renal estadi 5 (definit com a fallida renal amb taxa de filtració glomerular $<10 \text{ ml/min/1,73m}^2$) que necessiten diàlisi (Octubre 2004).

4.3 Posologia, forma de preparació i administració

La dosi inicial recomanada és 750-1500 mg al dia, dividida en 2-3 preses junt amb els àpats o immediatament després. Ajustar la dosi de carbonat de lantà cada 2-3 setmanes fins assolir una concentració de fòsfor $\leq 6 \text{ mg/dL}$, que en la majoria dels pacients s'assoleix amb dosis de 1500-3000 mg/dia.

Són comprimits masticables que s'han de mastegar bé i no s'han d'empassar mai sencers.

4.4 Farmacocinètica

Absorció

S'absorbeix mínimament en el tracte gastrointestinal, amb una biodisponibilitat absoluta en humans $< 0,002\%$.

Distribució

No s'acumula en plasma. La petita part de fàrmac que s'absorbeix té una elevada unió a proteïnes plasmàtiques ($> 99,7\%$) El fàrmac es distribueix homogèniament pels teixits de l'organisme, predominantment ossos, fetge i tub digestiu, incloent ganglis limfàtics mesenterics. En estudis realitzats a llarg termini en animals, la concentració de lantà augmenta amb el temps en aquests òrgans fins assolir nivells molts superiors als de plasma. En el fetge es va assolir un estat estacionari aparent en el nivell de lantà, mentre que les concentracions en el tub digestiu van augmentar amb la durada del tractament. En aquests estudis, no es van observar efectes adversos associats al dipòsit tisular de lantà.

Metabolisme

No es metabolitza.

No s'han fet estudis en pacients amb disfunció hepàtica. En assaigs clínics en Fase III, els pacients que presentaven trastorns hepàtics en el moment d'inclusió, no es va evidenciar una major exposició de lantà ni un empitjorament de la funció hepàtica després del tractament durant 2 anys.

Eliminació

Principalment s'excreta per la femta (74%) a través de la bilis i per transferència directa a través de tota la paret intestinal.

4.5 Característiques comparades amb altres medicaments amb la mateixa indicació disponibles a l'Hospital.

Nom	Carbonat de Lantà (Fosrenol®)	Sevelàmer (Renagel®)	Acetat de calci (Royen®)	Carbonat de calci (Mastical®)	Algeldrat (=Hidròxid d' Alumini. Alugel®, Pepsamar®)
Presentació	Comprimits masticables 500 mg, 750 mg i 1000 mg	Comprimits recoberts 800 mg	Càpsules 500 mg i sobres 2500 mg	Comprimits masticables 1250 mg	Suspensió 350 mg/5mL i Comprimits 233 mg
Indicació	Hiperfosfatèmia en pacients amb IRC en hemodiàlisi o DPAC	Hiperfosfatèmia en pacients amb IRC en hemodiàlisi o diàlisi peritoneal	Hiperfosfatèmia en pacients amb IRC	Hiperfosfatèmia en pacients amb IRC	Hiperfosfatèmia en pacients amb IRC i en hemodiàlisi
Posologia	750-3000 mg al dia, dividida en 2-3 presses (1-3 comp.)	400-8000 mg al dia (1-10 comp.) segons la concentració sèrica de fosfat. Prendre amb els àpats i sense mastegar	<u>Dosis inicial:</u> 1-3 càpsules cada 8h. (3-9 càps.) <u>Dosi de manteniment:</u> 4-5 càpsules cada 8h (12-15 càps.), o 1 sobre cada 8h	5000-20000 mg Carbonat calci al dia (4-16 comp.) (1000 mg carbonat de calci = 500 mg Ca elemental)	30-40 mL de suspensió, 3-4 cops al dia.
Característiques diferencials	Comprimits de sabor neutre. S'han de prendre pocs comprimits al dia per obtenir la dosi total diària (la majoria de pacients assoleixen fosfat ≤ 5,6 mg/dL amb dosis 1500-3000 mg/dia). Això fa millorar l'adherència al tractament	Utilitzar combinat amb suplement de calci, Vit D o anàlegs. S'uneix de forma inespecífica a altres anions, com les sals biliars, i pot donar lloc a acidosis metabòlica	Fer controls de calci sèric cada 2 setmanes durant el període d'ajust de dosi. Si apareix hipercalcèmia o calcificacions vasculares, reduir les dosis o interrompre el tractament.	Casos descrits d'hipercalcèmia o calcificacions vasculares, disfunció cognitiva, osteomalàcia, i anèmia	Precaució, perquè en pacients amb IRC pot acumular-se l'ió alumini, amb risc d'encefalopatia, osteomalàcia i anèmia

IRC: Insuficiència Renal Crònica

4.- AVALUACIÓ DE L'EFICÀCIA

4.1 Assaigs clínics disponibles per a la indicació clínica avaluada

L'eficàcia clínica del carbonat de lantà s'ha estudiat, principalment, en assaigs clínics oberts, en monoteràpia ⁽¹⁾, comparat amb placebo ⁽²⁾, carbonat de calci ^(3,4) o altres fàrmacs hipofosfatèmics ⁽⁵⁾. Tot i així, s'han publicat alguns assaigs clínics doble cec enfront placebo ⁽⁶⁻⁸⁾, que avaluen l'eficàcia i seguretat del fàrmac en pacients amb insuficiència renal crònica en hemodiàlisi.

4.2.a Resultats dels assaigs clínics

Els assaigs clínics publicats són molt similars en quant al disseny i característiques: (1) Població de pacients: adults amb hiperfosfatèmia que necessiten diàlisi (Fosfat $\geq 5,58$ mg/dL); (2) Criteris d'exclusió: hiperparatiroidisme sever (PTH $>500-1000$ pg/mL), hipercalcèmia severa (Ca sèric >11 mg/dL), malaltia greu, i pacients no adherents; (3): Mesures d'eficàcia: Primària: reducció del fosfat sèric¹; secundàries: canvis en Ca sèric, PTH, producte Ca x P; (4) 2-3 fases: fase de screening/rentat, fase d'escalat de dosis, fase al·leatorització; (5) La dosi de carbonat de lantà s'administra 2-3 vegades al dia amb els àpats.

Estudis versus placebo o sense grup control					
Estudi	Durada	Dosi diària Carbonat lantà	Pacients (número)	Eficàcia/Resultats mesurats	Resultats
Joy S. et al 2003 ⁽⁸⁾	10 setm.	375, 750, 1500, 2250, 3000 mg Control: Placebo DOBLE-CEC	163 HD	P, Ca, PTH, Ca x P	Mitjana de P (mg/dL) <u>Pacients LA</u> : 5,94 (65% pacients amb fosfat $\leq 5,9$ mg/dL) <u>Pacients amb placebo</u> : 7,85 (38% pacients amb fosfat $\leq 5,9$ mg/dL) Diferències significatives en PTH i Ca x P No diferències significatives en Ca
Finn WF et al. 2004 ⁽⁹⁾	8 setm.	225, 675, 1350, 2250 mg Control: Placebo DOBLE-CEC	196 HD	Canvis en P, Ca, PTH i Ca x P	Canvis en mitjana de P (mg/dL) <u>Pacients LA 1350 mg</u> : - 0,95 <u>Pacients LA 2250 mg</u> : - 1,13 (40% pacients (ambdues dosis de LA) amb fosfat $< 5,6$ mg/dL) <u>Pacients amb placebo</u> : + 0,5 En pacients LA 1350 i 2250 mg/dia: Diferències significatives en Ca x P No diferències significatives en Ca i PTH
Hutchison AJ et al. 2004 ⁽¹⁰⁾	6 setm.	375-2250 mg Sense grup control OBERT	59 HD o DP	Canvis en P, Ca, Ca x P i PTH	Canvis en mitjana de P (mg/dL) <u>Pacients LA</u> : - 1,61 (70% pacients amb fosfat $\leq 5,58$ mg/dL) Sense diferències significatives en Ca i PTH
Al-Baaj et al. 2005 ⁽⁶⁾	10 setm.	375-2250 mg Control: Placebo DOBLE-CEC	59 HD o DP	Canvis en P, Ca, PTH i Ca x P	Mitjana de P (mg/dL) <u>Pacients LA</u> : 4,84 (64,7% pacients assoliren fosfat $< 5,6$ mg/dL) <u>Pacients amb placebo</u> : 6,29 (21,4% pacients amb fosfat $< 5,6$ mg/dL) Diferències significatives en Ca x P No diferències significatives en Ca, PTH
Chiang S.S et al. 2005 ⁽²⁾	10 setm.	375-3000 mg Control: Placebo DOBLE-CEC	103 HD	Canvis en P, Ca, PTH i Ca x P	Al final de l'estudi (setmana 8) <u>Pacients LA</u> : $5,1 \pm 1,5$ (60% pacients assoliren fosfat $\leq 5,58$ mg/dL) <u>Pacients amb placebo</u> : $7,2 \pm 1,3$ (10% pacients amb fosfat $\leq 5,58$ mg/dL) Diferències significatives en Ca x P No diferències significatives en Ca, PTH
Shigematsu T et al. 2008 ⁽⁷⁾	9 setm.	750, 1500, 2250, 3000 mg Control: Placebo DOBLE-CEC	256 HD	Canvis en P, Ca, PTH i Ca x P	Canvis en mitjana de P (mg/dL) <u>Pacients 750 mg LA</u> : - 1,35 (50% pacients amb Fosfat 3,5 - 5,5 mg/dL) <u>Pacients 1500 mg LA</u> : - 2,55 (68% pacients amb Fosfat 3,5 - 5,5 mg/dL) <u>Pacients 2250 mg LA</u> : - 3,03 (82% pacients amb Fosfat 3,5 - 5,5 mg/dL) <u>Pacients 3000 mg LA</u> : - 3,12 (69% pacients amb Fosfat 3,5 - 5,5 mg/dL) No s'ha realitzat anàlisi estadístic per veure si hi ha significació

¹ En 2003, es publiquen les últimes recomanacions del National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative per al maneig del metabolisme mineral i ossi dels pacients amb insuficiència renal (K/DOQI)⁽¹⁶⁾ que estableixen que en malalts amb IRC i fallida renal (estadi 5), el fosfat objectiu a assolir és $\leq 5,58$ mg/dL. Fins al moment, segons els estudis publicats, el fosfat objectiu era < 6 mg/dL.

Hutchison AJ et al. 2008 ⁽¹⁾	15 setm.	1500, 3000, 3750, 4500 mg Sense grup control OBERT	477 HD o DP	Canvis en P, Ca, PTH i Ca x P	A la setmana 12 de tractament: <u>Pacients 1500 mg LA</u> (15% pac.) (74% pacients amb Fosfat 3,5 - 5,5 mg/dL) <u>Pacients 3000 mg LA</u> (21% pac.) (58% amb Fosfat 3,5 - 5,5 mg/dL) <u>Pacients 4500 mg LA</u> (34% pac.) (23% amb Fosfat 3,5 - 5,5 mg/dL) No diferències estadísticament significatives en el P sèric entre les dosis 3000 i 4500 mg , però sí respecte als nivells bassals. 77,1% pacients amb dosis La ≤ 3000 mg/dia tenen fosfat 3,5-5,5 mg/dL
Estudis versus carbonat de calci o teràpia estàndard					
D'Haese et al. 2003 ⁽³⁾	1 any	>3750 mg Control: carbonat calci > 9000 mg/dia OBERT	98 HD o DP	Malaltia renal òssia, osteomalàcia, os estàtic, os dinàmic	<u>Aparició de novo de malaltia d'ossos estàtics</u> <u>Grup LA:</u> 4% <u>Grup carbonat calci:</u> 26% <u>Normalització de malaltia òssia existent</u> <u>Grup LA:</u> 71% <u>Grup carbonat calci:</u> 42% <u>Incidència d'hipercalcèmia</u> <u>Grup LA:</u> 6% <u>Grup carbonat calci:</u> 49%
Hutchison et al. 2005 ⁽⁴⁾	28 setm.	375, 750, 1500, 2250, 3000 mg Control: carbonat calci 1500-9000 mg OBERT	800 HD	Canvis en P, Ca, PTH i Ca x P	Canvis en mitjana de P (mg/dL) <u>Pacients LA:</u> - 2,49 (65,8% pacients amb fosfat ≤ 5,58 mg/dL) <u>Pacients amb carbonat de calci:</u> - 3,19 (63,9% pacients amb fosfat ≤ 5,58 mg/dL) Diferències significatives en Ca (més altes en el grup carbonat de calci) No diferències significatives en P sèric, PTH, Ca x P <u>Incidència d'hipercalcèmia</u> <u>Grup LA:</u> 0,4% <u>Grup carbonat calci:</u> 20,2%
Finn WF et al. 2006 ⁽⁵⁾	2 anys	750, 1500, 2250, 3000 mg Control: teràpia estàndard OBERT	1566 HD	Canvis en P, Ca, PTH i Ca x P	Als 2 anys de tractament: <u>Pacients LA</u> (38% pac.) (46% pacients amb fosfat ≤ 5,9 mg/dL) <u>Pacients teràpia estàndard</u> (62% pac.) (49% amb fosfat 3,5 - 5,5 mg/dL) No diferències estadísticament significatives en el P sèric, Ca, Ca x P entre els dos grups de tractament.

HD: Hemodiàlisi; DP: Diàlisi peritoneal; LA: Carbonat de lantà

Avaluant els resultats anteriors, cal destacar:

- En els estudis publicats per D'Haese et al. 2003⁽³⁾ i Hutchison et al. 2005⁽⁴⁾ s'aprecia una hipercalcèmia superior (49% i 20,2%, respectivament) en els pacients amb carbonat de calci enfront dels que reben LA (6,0 i 0,4%, respectivament)
- Un altre estudi publicat per Hutchison et al.⁽¹⁾ avalua la dosi més eficaç de LA. No s'han vist majors beneficis amb dosis superiors a 3000 mg/dia.
- En l'estudi de 2 anys de durada, Finn WF et al. 2006⁽⁵⁾, no hi ha diferències estadísticament significatives en el percentatge de pacients que assolixen el fosfat objectiu amb LA o carbonat de calci.

4.2.b Avaluació de la validesa i de la utilitat pràctica dels resultats

- En els estudis realitzats enfront placebo, el grup de pacients amb **LA mostra diferències estadísticament significatives en els nivells de fosfat i Ca x P**. En la majoria dels estudis no es veuen diferències significatives en el nivell de Ca sèric.
- Tots els estudis realitzats enfront teràpia convencional són oberts (no cecs), encara que les determinacions realitzades per determinar l'eficàcia farmacològica (canvis sèrics en P, Ca, PTH i Ca x P) són paràmetres objectius. Els resultats d'aquests estudis **no mostren diferències estadísticament significatives en la reducció del nivell sèric de fosfat**, ni en el percentatge de pacients que assoleixen fosfat objectiu (5,6 - 6,0 mg/dL) entre ambdós grups de tractament (LA enfront teràpia estàndard) .
- No hi ha estudis comparatius amb sevelàmer.

4.3 Revisions sistemàtiques publicades i conclusions

- La revisió publicada pels autors Joy S. et al. l'any 2006 a la revista "*The Annals of Pharmacotherapy*" ⁽¹¹⁾ conclou que **carbonat de lantà es pot considerar igual d'eficaç que sevelàmer** en aquells pacients que han de reduir o suprimir la quantitat de Ca diària. Els efectes adversos són similars en quant a tipus i incidència que amb la teràpia prèvia, excepte que en el grup de carbonat de lantà s'aprecia una hipercalcèmia i una progressió de la malaltia renal òssia inferior.
- Una segona revisió publicada en la revista "Current Medical Research and Opinion" ⁽¹²⁾ descriu al **Carbonat de lantà com una alternativa terapèutica a sevelàmer i carbonat i acetat de calci**, ja que presenta una unió més selectiva pel fòsfor de la dieta, un control eficaç del fosfat i Ca x P i una millor adherència al tractament ja que els pacients han de prendre menys comprimits al dia. Pel contrari Sevelàmer té menys afinitat pel fosfat, pot donar lloc a acidosi metabòlica i la dosi de manteniment requereix la pressa de 7 ± 3 comprimits al dia.

4.4 Avaluació de fonts secundàries

-La **Scottish Medicines Consortium** ha aprovat l'us de carbonat de lantà com a segona línia de tractament per al tractament de la hiperfosfatèmia en pacients amb insuficiència renal crònica en hemodiàlisi o diàlisi peritoneal, quan estiguin contraindicats quelants de fòsfor basats en alumini o calci.

-La revista **Prescrire** indica que el fàrmac no aporta cap benefici tangible per als pacients, que els efectes adversos són bastants freqüents, i que no se sap quina repercussió pot tenir la seva administració a llarg termini.

5. AVALUACIÓ DE LA SEGURETAT

5.1. Descripció dels efectes adversos més significatius (per la seva freqüència o gravetat)

Els efectes adversos més freqüents (1/100-1/10) indicats segons fitxa tècnica són les reaccions gastrointestinals, com el dolor abdominal, estrenyiment, diarrea, dispèpsia, flatulència, nàusees, i vòmits. En alguns casos també s'ha descrit hipercalcèmia.

Resultats de seguretat								
	Hutchison et al. 2005 ⁽⁴⁾		Finn WF et al. 2006 ⁽⁵⁾		Al-Baaj et al. 2005 ⁽⁶⁾		D'Haese et al. 2003 ⁽³⁾	
Durada de l'estudi	28 setmanes		2 anys		10 setmanes		1 any	
Variable de seguretat avaluada en el estudi	Amb LA N (533 pac)	Amb carbonat calci N (267 pac)	Amb LA N (682 pac)	Amb teràpia estàndard N (677 pac)	Amb LA N (17 pac)	Amb placebo N (19 pac)	Amb LA N (49 pac)	Amb Carbonat calci N (49 pac)
% pacients amb efectes adversos	77,7 %	79,8 %	58 %	73 %	47 %	58 %	96 %	96 %
Efectes adversos GI	<i>Similar en els 2 grups</i>	<i>Similar en els 2 grups</i>	<i>Similar en els 2 grups</i>	<i>Similar en els 2 grups</i>	37 %	56 %	53 %	49 %
Dolor abdominal	-	-	17 %	18 %	56 %	-	-	-
Diarrea	12,6 %	9,7 %	24%	24 %	-	-	-	-
Estrenyiment	6,0 %	6,7 %	-	-	-	-	-	-
Nàusees	15,9 %	12,7 %	37 %	29 %	19 %	-	-	-
Vòmits	18,4 %	11,2 %	27 %	22 %	17 %	-	-	-
Hipercalcèmia	0,4 %	20,2 %	4,3 %	8,4 %	-	-	49 %	6 %
Diàlisi graft occlusion	4,1 %	6,4 %	21 %	21 %	-	-	-	-

- En l'estudi de Finn WF et al. ⁽⁵⁾, el número de pacients que van interrompre el tractament o van haver de canviar de teràpia va ser similar en ambdós grups (20 % amb LA enfront 18 % amb teràpia estàndard). La concentració plasmàtica de lantà s'incrementa a l'inici del tractament, però després s'observa una disminució. L'increment en plasma no és dosi ni temps dependent.
- Un estudi publicat recentment per Hutchison et al. ⁽¹³⁾ que amplia el temps de seguiment dels pacients amb LA inclosos en quatre estudis anteriors ^(3-5,14), demostra que el 25,8% pacients amb LA presenten alguna RA derivada del fàrmac i la majoria són de tipus GI. No es van observar canvis en la funció hepàtica, òssia ni en el SNC.
- Les biòpsies òssies realitzades en pacients tractats amb LA durant més de quatre anys, demostren que els pacients mantenen la salut òssia durant tot el tractament. A més a més, s'ha vist que en aquests pacients es milloren els paràmetres histomorfomètrics de l'os ⁽³⁾.

- Comparant de forma indirecta les reaccions adverses de sevelàmer i LA en estudis realitzats enfront teràpia estàndard (N= 1566){375 Finn,W.F. 2006} o acetat de calci (N= 82){390 Bleyer,A.J. 1999}, s'observa:

	Finn WF et al. 2006 ⁽⁵⁾		Bleyer AJ et al. 1999 ⁽¹⁵⁾	
Durada de l'estudi	2 anys		8 setmanes	
Variable de seguretat avaluada en el estudi	Amb LA	Amb teràpia estàndard	Amb Sevelàmer	Amb acetat de calci
% pacients amb efectes adversos	58 %	73 %	78 %	79 %
Efectes adversos GI	<i>Similar en els 2 grups</i>	<i>Similar en els 2 grups</i>	34 %	28 %
Dolor abdominal	17 %	18 %	11 %	4 %
Diarrea	24%	24 %	16 %	10 %
Nàusees	37 %	29 %	--	--
Vòmits	27 %	22 %	12 %	5 %
Hipercalcèmia	4,3 %	8,4 %	5 %	22 %
Diàlisi graft occlusion	21 %	21 %	--	--

5.2. Precaucions d'ús en casos especials

- **Població pediàtrica:** no té la indicació aprovada.
 - **Població geriàtrica:** no cal ajust posològic.
 - **Pacients amb insuficiència renal:** Pot haver-hi hipocalcèmia, monitoritzar el calci sèric i administrar suplementes de calci, si es ecessari.
 - **Pacients amb insuficiència hepàtica greu:** No s'han fet estudis.
- No hi han estudis clínics en pacients amb úlcera pèptica aguda, colitis ulcerosa, malaltia de Crohn i obstrucció intestinal. Administrar amb molta precaució.
- **Contraindicacions:** pacients amb hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients, pacients amb hipofosfatèmia.
 - **Interaccions:** El carbonat de lantà pot augmentar el pH gàstric. Administrar els fàrmacs que interactuen amb els antiàcids, 2h abans o després d'administrar el carbonat de lantà (Ex: cloroquina, hidroxiclороquina, ketoconazol, inhibidors de la proteasa)
Pot interaccionar amb la tetraciclina, la doxiciclina i les flucoxacilines. Administrar aquests fàrmacs 2h abans o després del carbonat de lantà.

6. AREA ECONÓMICA

6.1-Cost tractament / dia i cost del tractament complet. Cost incremental. Comparació amb la teràpia de referència o alternativa a dosis usuals.

Comparació de costos del tractament avaluat front a altres alternatives				
Medicament	Preu unitat (PVL+IVA)	Dosi diària habitual (mín. -máx.)	Cost dia (€)	Cost tractament/any (€)
(A) Carbonat de lantà Comprimits de 500 mg Comprimits 1000 mg	1,61 2,43	3 comp./dia 3 comp./dia	4,83 – 7,29	1.763 – 2.661
(B) Sevelàmer Comprimits de 800 mg	0,91	9 comprimits/dia (3-15 comp./dia)	8,19 (2,73 – 13,65)	2.990 (996 – 4.982)
(C) Acetat de calci Càpsules de 500 mg Sobres de 2,5 g	0,07 0,31	12-15 càps. o 3 sobres/dia	0,84 – 1,05 0,93	307- 383 339
(D) Carbonat de calci Comprimits 1250 mg	0,04	4-16 comprimits/dia	0,16 – 0,64	58 – 237
Cost incremental (diferencial) respecte a la teràpia de referència				A respecte a B, a les dosis habituals: - 1.227 a - 329;

Les alternatives acetat de calci i carbonat de calci, son les menys costoses, i per tant, si els tractaments són eficaços i es toleren, són els d'elecció.

La utilització de carbonat de lantà respecte a sevelàmer suposa en general, un estalvi de entre 329 i 1.227 € a l'any, si s'utilitzen a les dosis habituals. Però, donada la amplia possibilitat de dosis a utilitzar, la diferència de cost pot variar des de un augment de 767 € per any, amb les dosis més baixes a un estalvi de 2.321 € per any, per les dosis més elevades.

7.- AREA DE CONCLUSIONS.

7.1 Lloc en terapèutica. Condicions d'utilització a l'hospital. Aplicacions de les dades i conclusions a l'hospital.

El Carbonat de Lantà es un altre fàrmac quelant de fòsfor que podria ser útil en pacients que no tolerin les altres opcions farmacològiques incloses a la GFT (sevelàmer i acetat i carbonat càlcic). Cal considerar que l'experiència és inferior i que hi ha dubtes en quant a l'acumulació del lantà a l'organisme quant s'utilitza en tractaments a llarg termini. Caldria que el Servei de Nefrologia indiqués les situacions clíniques específiques de tractament i el numero pacients any.

7.2 Indicacions i serveis aprovats.

Pendent de protocol d'ús

8.- BIBLIOGRAFIA

- (1) Hutchison AJ, Laville M, on behalf of the SPD405-313 Lanthanum Study Group. Switching to lanthanum carbonate monotherapy provides effective phosphate control with a low tablet burden. *Nephrol.Dial.Transplant.* 2008 Jun 24.
- (2) Chiang SS, Chen JB, Yang WC. Lanthanum carbonate (Fosrenol) efficacy and tolerability in the treatment of hyperphosphatemic patients with end-stage renal disease. *Clin.Nephrol.* 2005 Jun;63(6):461-470.
- (3) D'Haese PC, Spasovski GB, Sikole A, Hutchison A, Freemont TJ, Sulkova S, et al. A multicenter study on the effects of lanthanum carbonate (Fosrenol) and calcium carbonate on renal bone disease in dialysis patients. *Kidney Int.Suppl.* 2003 Jun;(85)(85):S73-8.
- (4) Hutchison AJ, Maes B, Vanwalleghem J, Asmus G, Mohamed E, Schmieder R, et al. Efficacy, tolerability, and safety of lanthanum carbonate in hyperphosphatemia: a 6-month, randomized, comparative trial versus calcium carbonate. *Nephron Clin.Pract.* 2005;100(1):c8-19.
- (5) Finn WF, SPD 405-307 Lanthanum Study Group. Lanthanum carbonate versus standard therapy for the treatment of hyperphosphatemia: safety and efficacy in chronic maintenance hemodialysis patients. *Clin.Nephrol.* 2006 Mar;65(3):191-202.
- (6) Al-Baaj F, Speake M, Hutchison AJ. Control of serum phosphate by oral lanthanum carbonate in patients undergoing haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis in a short-term, placebo-controlled study. *Nephrol.Dial.Transplant.* 2005 Apr;20(4):775-782.
- (7) Shigematsu T, Lanthanum Carbonate Research Group. Lanthanum carbonate effectively controls serum phosphate without affecting serum calcium levels in patients undergoing hemodialysis. *Ther.Apher.Dial.* 2008 Feb;12(1):55-61.
- (8) Joy MS, Finn WF, LAM-302 Study Group. Randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-titration, phase III study assessing the efficacy and tolerability of lanthanum carbonate: a new phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia. *Am.J.Kidney Dis.* 2003 Jul;42(1):96-107.
- (9) Finn WF, Joy MS, Hladik G, Lanthanum Study Group. Efficacy and safety of lanthanum carbonate for reduction of serum phosphorus in patients with chronic renal failure receiving hemodialysis. *Clin.Nephrol.* 2004 Sep;62(3):193-201.
- (10) Hutchison AJ, Speake M, Al-Baaj F. Reducing high phosphate levels in patients with chronic renal failure undergoing dialysis: a 4-week, dose-finding, open-label study with lanthanum carbonate. *Nephrol.Dial.Transplant.* 2004 Jul;19(7):1902-1906.
- (11) Joy MS, Kshirsagar A, Candiani C, Brooks T, Hudson JQ. Lanthanum carbonate. *Ann.Pharmacother.* 2006 Feb;40(2):234-240.
- (12) Sprague SM. A comparative review of the efficacy and safety of established phosphate binders: calcium, sevelamer, and lanthanum carbonate. *Curr.Med.Res.Opin.* 2007 Dec;23(12):3167-3175.
- (13) Hutchison AJ, Barnett ME, Krause R, Kwan JT, Siami GA. Long-Term Efficacy and Safety Profile of Lanthanum Carbonate: Results for up to 6 Years of Treatment. *Nephron Clin.Pract.* 2008 Jul 31;110(1):c15-c23.
- (14) Finn WF, Joy MS, LAM-308 Study Group. A long-term, open-label extension study on the safety of treatment with lanthanum carbonate, a new phosphate binder, in patients receiving hemodialysis. *Curr.Med.Res.Opin.* 2005 May;21(5):657-664.
- (15) Bleyer AJ, Burke SK, Dillon M, Garrett B, Kant KS, Lynch D, et al. A comparison of the calcium-free phosphate binder sevelamer hydrochloride with calcium acetate in the treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Am.J.Kidney Dis.* 1999 Apr;33(4):694-701.
- (16) National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am.J.Kidney Dis.* 2003 Oct;42(4 Suppl 3):S1-201.