ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar XPHOZAH® de forma segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de XPHOZAH.

Comprimidos de XPHOZAH (tenapanor), para administración por vía oral
Aprobación inicial en los EE. UU: 2019

----------INDICACIONES Y USO----------

XPHOZAH es un inhibidor del intercambiador de hidrógeno sódico 3 (NHE3) indicado para reducir el fósforo sérico en adultos con insuficiencia renal crónica (Chronic Kidney Disease, CKD) en diálisis como tratamiento complementario en pacientes que presentan una respuesta inadecuada a los quelantes de fosfato o que no toleran ninguna dosis del tratamiento con quelantes de fosfato (1).

----------POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN----------

- Dosis recomendada: 30 mg por vía oral dos veces al día antes de las comidas de la mañana y de la noche (2.1).
- Controlar los niveles de fósforo sérico y la tolerabilidad con ajustes de la dosis (2.1).
- Administrar justo antes de la primera y la última comida del día (2.2).
- Indicar a los pacientes que no lo tomen justo antes de una sesión de hemodiálisis, sino justo antes de la siguiente comida después de la diálisis (2.2).

----------FORMAS FARMACÉUTICAS Y DOSIS----------

Comprimidos: 10 mg, 20 mg, 30 mg (3).

----------CONTRAINDICACIONES----------

Pacientes pediátricos menores de 6 años (4).
Pacientes con obstrucción gastrointestinal mecánica confirmada o con sospecha de esta (4).

----------ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES----------

Los pacientes pueden experimentar diarrea grave (5.1).

----------REACCIONES ADVERSAS----------

La reacción adversa más frecuente en los ensayos clínicos combinados fue la diarrea, informada por el 43 % al 53 % de los pacientes (6).

----------INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS ----------

- Sustratos de OATP2B1: potencial de reducción de la exposición del fármaco concomitante (por ejemplo, enalapril). Supervisar la aparición de signos relacionados con la pérdida de eficacia y ajustar la dosis del fármaco administrado de manera concomitante según sea necesario (7.1).
- Sulfonato de poliestireno sódico (SPS): Separar la administración al menos tres horas (7.2).

Para informar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Ardelyx llamando al 1-844-974-6924 o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) llamando al 1-800-FDA-1088 o a través de www.fda.gov/medwatch.

Consulte el apartado 17 para obtener INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

Revisado: 6/2025

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO
2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN
2.1 Posología recomendada
2.2 Instrucciones de administración
3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y DOSIS
4 CONTRAINDICACIONES
5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
5.1 Diarrea
6 REACCIONES ADVERSAS
6.1 Experiencia en ensayos clínicos
6.2 Experiencia posterior a la comercialización
7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS
7.1 Sustratos de OATP2B1
7.2 Sulfonato de poliestireno sódico (SPS)
8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
8.1 Embarazo
8.2 Lactancia
8.4 Uso pediátrico
8.5 Uso geriátrico
10 SOBREDOSIS
11 DESCRIPCIÓN
12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA
12.1 Mecanismo de acción
12.2 Farmacodinámica
12.3 Farmacocinética
13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA
13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad
14 ESTUDIOS CLÍNICOS
16 MODO DE SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN
17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

* Las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa no se enumeran.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

XPHOZAH está indicado para reducir el fósforo sérico en adultos con insuficiencia renal crónica (CKD) en diálisis como tratamiento complementario en pacientes que presentan una respuesta inadecuada a los quelantes de fosfato o que no toleran ninguna dosis del tratamiento con quelantes de fosfato.

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Posología recomendada

La dosis recomendada es de 30 mg por vía oral dos veces al día antes de las comidas de la mañana y de la noche. Controlar el fósforo sérico y ajustar la dosis según sea necesario para controlar la tolerabilidad gastrointestinal.

2.2 Instrucciones de administración

- Indicar a los pacientes que tomen XPHOZAH justo antes de la primera y la última comidas del día *[consulte Farmacología clínica (12.2)]*.
- Indicar a los pacientes que no tomen XPHOZAH justo antes de una sesión de hemodiálisis, y que en su lugar lo tomen justo antes de la siguiente comida después de la diálisis, ya que los pacientes pueden experimentar diarrea después de tomar XPHOZAH *[consulte Advertencias y precauciones (5.1)]*.
- Indicar a los pacientes que olviden una dosis, que la omitan y tomen la siguiente dosis a la hora habitual.

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y DOSIS

Los comprimidos de XPHOZAH tienen las siguientes presentaciones:

- 10 mg de tenapanor se presentan en forma de comprimidos recubiertos con película, amarillos, ovalados, biconvexos, con la inscripción “ “ en un lado y “T10” en el otro.
- Los 20 mg de tenapanor se presentan en forma de comprimidos recubiertos con película, marrones, ovalados, biconvexos, con la inscripción “ “ en un lado y “T20” en el otro.
- Los 30 mg de tenapanor se presentan en forma de comprimidos recubiertos con película, rojos, ovalados, biconvexos, con la inscripción “ “ en un lado y “T30” en el otro.

4 CONTRAINDICACIONES

XPHOZAH está contraindicado en pacientes menores de 6 años debido al riesgo de diarrea y deshidratación grave *[consulte Advertencias y precauciones (5.1), Uso en poblaciones específicas (8.5)]*.

XPHOZAH está contraindicado en pacientes con obstrucción gastrointestinal mecánica confirmada o sospecha de esta.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Diarrea

La diarrea fue la reacción adversa más frecuente en pacientes tratados con XPHOZAH con CKD en diálisis *[consulte Posología y administración (2), Contraindicaciones (4) y Reacciones adversas (6.1)]*. En los ensayos clínicos, se notificó diarrea en hasta el 53 % de los pacientes, calificada como grave en el 5 %, y asociada a deshidratación e hiponatremia en menos del 1 % de los pacientes. El tratamiento con XPHOZAH debe interrumpirse en pacientes que desarrollen diarrea grave.

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan los datos de 754 adultos con CKD en diálisis que tomaron XPHOZAH en ensayos clínicos como monoterapia y en combinación con quelantes del fosfato. De los 754 pacientes, 258 estuvieron expuestos a tenapanor durante al menos 26 semanas y 75 estuvieron expuestos al tenapanor durante al menos un año
[consulte Estudios clínicos (14)].

Reacciones adversas más frecuentes

La diarrea, que se produjo en el 43 % al 53 % de los pacientes, fue la única reacción adversa notificada en al menos el 5 % de los pacientes con CKD en diálisis tratados con XPHOZAH en todos los ensayos. La mayoría de los episodios de diarrea en los pacientes tratados con XPHOZAH fueron de gravedad leve a moderada y se resolvieron con el tiempo o con la reducción de la dosis. La diarrea se notificó normalmente poco después del inicio, pero podía aparecer en cualquier momento durante el tratamiento con XPHOZAH. Se notificó diarrea grave en el 5 % de los pacientes tratados con XPHOZAH en estos ensayos *[consulte Advertencias y precauciones (5.1)]*.

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de XPHOZAH tras su aprobación. Dado que estas reacciones se notifican voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar con fiabilidad su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Reacciones de hipersensibilidad: prurito, erupción cutánea y urticaria.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Sustratos de OATP2B1

El tenapanor es un inhibidor del transportador de captación intestinal, OATP2B1 *[consulte Farmacología clínica (12.3)]*. Los fármacos que son sustratos de OATP2B1 pueden tener exposiciones reducidas cuando se toman de manera concomitante con XPHOZAH. Supervisar la aparición de signos relacionados con la pérdida de eficacia y ajustar la dosis del fármaco administrado de manera concomitante según sea necesario.

El enalapril es un sustrato de OATP2B1. Cuando se administró de manera concomitante enalapril con XPHOZAH (30 mg dos veces al día durante cinco días), la exposición máxima ($C_{máx}$) de enalapril y su metabolito activo, enalaprilat, disminuyó aproximadamente un 70 % y las exposiciones sistémicas totales (área bajo la curva [Area under the Curve, AUC]) disminuyeron entre un 50 % y un 65 % en comparación con cuando se administró enalapril solo *[consulte Farmacología clínica (12.3)]*. Sin embargo, la disminución de la exposición a enalaprilat con XPHOZAH puede verse compensada por las exposiciones inherentemente más altas observadas en pacientes con CKD en diálisis debido a su aclaramiento renal reducido. Por lo tanto, una dosis inicial más baja de enalapril, que de otro modo se recomienda en pacientes con CKD en diálisis, no es necesaria cuando se administra de manera concomitante enalapril con XPHOZAH.

7.2 Sulfonato de poliestireno sódico (SPS)

Separar la administración de XPHOZAH y de SPS al menos 3 horas. El SPS se une a muchos medicamentos orales que se recetan de manera habitual.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

El tenapanor no se absorbe esencialmente por vía sistémica, con concentraciones plasmáticas por debajo del límite de cuantificación (menos de 0.5 ng/ml) tras la administración oral *[consulte Farmacología clínica (12.3)]*. Por lo tanto, no se espera que el uso por parte de una madre provoque una exposición del feto al fármaco.

Los datos disponibles sobre la exposición a XPHOZAH de un pequeño número de mujeres embarazadas no han identificado ningún riesgo asociado al fármaco de defectos congénitos importantes, aborto espontáneo o resultados adversos maternos o fetales. En estudios de reproducción con tenapanor en ratas y conejas preñadas, no se observaron efectos fetales adversos en ratas con 0.2 veces la dosis humana máxima recomendada y en conejas con dosis de hasta 15 veces la dosis humana máxima recomendada (en función de la superficie corporal) *[consulte Toxicología preclínica (13.1)]*.

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos graves y aborto espontáneo para las mujeres con CKD en diálisis con hiperfosfatemia. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defecto congénito, aborto espontáneo u otros resultados adversos. En la población general de los Estados Unidos, el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos graves y aborto espontáneo en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente.

Datos en animales

En un estudio de desarrollo embriofetal en ratas, se administró tenapanor por vía oral a ratas preñadas durante el período de organogénesis con dosis de 1, 10 y 30 mg/kg/día. Las dosis de tenapanor de 10 y 30 mg/kg/día no fueron toleradas por las ratas preñadas y se asociaron con mortalidad y agonía con pérdida de peso corporal. Los animales de los grupos de dosis de 10 y 30 mg/kg fueron sacrificados antes de lo previsto, y no se examinaron los fetos para determinar los parámetros intrauterinos ni la morfología fetal. No se observaron efectos fetales adversos en ratas con 1 mg/kg/día (unas 0.2 veces la dosis humana máxima recomendada) y en conejas con dosis de hasta 45 mg/kg/día (unas 15 veces la dosis humana máxima recomendada, en función de la superficie corporal). En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal en ratones, tenapanor en dosis de hasta 200 mg/kg/día (unas 16.5 veces la dosis humana máxima recomendada, en función de la superficie corporal) no tuvo efectos sobre el desarrollo prenatal y posnatal.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No se detectaron tenapanor ni su metabolito principal, M1, en la leche materna de mujeres lactantes (*consulte Datos*). En adultos, las concentraciones de tenapanor estuvieron por debajo del límite de cuantificación en plasma tras la administración de dosis múltiples de tenapanor *[consulte Farmacología clínica (12.3)]*. No se prevé que el uso materno de XPHOZAH provoque exposición al tenapanor ni a su principal metabolito en lactantes. No existe información sobre los efectos del tenapanor o M1 en la producción de leche..Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia deben tenerse en cuenta junto con la necesidad clínica de XPHOZAH de la madre y cualquier posible efecto adverso de XPHOZAH o de la enfermedad materna subyacente sobre el lactante.

Datos

Se realizó un estudio clínico de lactancia en siete mujeres adultas sanas de entre 22 y 37 años. Tras la administración oral de tenapanor 50 mg dos veces al día durante 3 días, las concentraciones de tenapanor y su metabolito principal se situaron por debajo del límite de cuantificación (<1 ng/ml y <1 ng/ml) en todas las muestras de leche materna recogidas durante las 24 horas posteriores a la administración.

8.4 Uso pediátrico

Resumen de riesgos

XPHOZAH está contraindicado en pacientes menores de 6 años. En estudios preclínicos, se produjeron muertes en crías jóvenes de ratas (ratas de menos de 1 semana de edad; edad humana equivalente aproximada de menos de 2 años) y en crías jóvenes de ratas (edad humana equivalente aproximada de 2 años) tras la administración oral de tenapanor, como se describe más adelante en Datos de toxicidad en crías jóvenes de animales.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de XPHOZAH en pacientes pediátricos.

Datos de toxicidad en crías jóvenes de animales

En un estudio de toxicidad oral de 21 días con rango de dosis en crías jóvenes de ratas, se administró tenapanor a ratas neonatales (día posnatal [Post-Natal Day, PND] 5) con dosis de 5 y 10 mg/kg/día. El tenapanor no se toleró en crías macho y hembra, y el estudio se dio por finalizado en el PND 16 debido a la mortalidad y a la disminución del peso corporal (reducción del 24 % al 29 % en hembras en los respectivos grupos de dosis y reducción del 33 % en machos en el grupo de 10 mg/kg/día, en comparación con el grupo de control).

En un segundo estudio de determinación del rango de dosis, se administraron dosis de tenapanor de 0.1, 0.5, 2.5 o 5 mg/kg/día a ratas neonatales desde el PND 5 hasta el PND 24. Se observó mortalidad relacionada con el tratamiento con dosis de 0.5, 2.5 y 5 mg/kg/día. Estas muertes prematuras se observaron a partir del PND 8, y la mayoría de las muertes se produjeron entre el PND 15 y 25. En el grupo de 5 mg/kg/día, el peso corporal medio fue un 47 % inferior para los machos en el PND 23 y un 35 % inferior para las hembras en el PND 22 en comparación con los grupos de control. Se observaron longitudes tibiales medias ligeramente inferiores (del 5 % al 11 %) en machos y hembras de los grupos de dosis de 0.5, 2.5 y 5 mg/kg/día el PND 25 y se correlacionaron con las disminuciones de peso corporal observadas en estos grupos. Se observó un menor peso del bazo, el timo o los ovarios con las dosis de 0.5, 2.5 y 5 mg/kg/día. Se observó distensión gastrointestinal relacionada con tenapanor y hallazgos óseos microscópicos de aumento de osteoclastos, hueso erosionado o disminución de hueso en el esternón o la articulación femorotibial en machos y hembras de los grupos de dosis de 0.5, 2.5 y 5 mg/kg/día.

En crías jóvenes de ratas a las que se administró tenapanor con dosis de 0.03, 0.1 o 0.3 mg/kg/día del PND 5 al PND 61, se observó mortalidad relacionada con el tratamiento con dosis de 0.3 mg/kg/día. Se observó un menor aumento medio del peso corporal en el grupo de 0.3 mg/kg/día, en machos y hembras, en comparación con el grupo de control, principalmente durante el PND 12 al PND 24, pero de forma esporádica durante el resto del período de administración; también se observó un menor consumo medio de alimentos en este grupo durante el PND 21 al PND 33. Como resultado, los pesos corporales medios fueron hasta un 15.8 % y un 16.8 % inferiores en machos y hembras, respectivamente, en comparación con el grupo de control; la mayor diferencia se produjo en el PND 24 para los machos y en el PND 21 para las hembras. El peso corporal medio de los machos del grupo de 0.3 mg/kg/día fue solo un 3.9 % inferior al del grupo de control en el PND 61. No se observaron efectos relacionados con tenapanor sobre el peso corporal medio, el aumento de peso o el consumo de alimentos en los grupos de 0.03 y 0.1 mg/kg/día en machos y hembras. Se consideró que un nivel de posología de 0.1 mg/kg/día era el nivel sin efectos adversos observados (No-Observed-Adverse-Effect Level, NOAEL) para la toxicidad en crías jóvenes de ratas de tenapanor *[consulte Contraindicaciones (4), Advertencias y precauciones (5.1)]*.

En un estudio de determinación del rango de dosis oral de 21 días en crías jóvenes mayores de ratas (destetadas) a las que se administró tenapanor con dosis de 0.1, 1 o 5 mg/kg/día del PND 21 al PND 41 (equivalente aproximado a la edad humana de 2 a 12 años), se observó mortalidad o agonía relacionada con el tratamiento durante los dos primeros días del estudio en los machos con 1 mg/kg/día y en las hembras y los machos con 5 mg/kg/día. También se observaron heces acuosas, menor consumo de alimentos y un peso corporal medio inferior en los grupos de 1 y 5 mg/kg/día.

En crías jóvenes de ratas destetadas a las que se administró tenapanor con dosis de 0.1, 0.3 y 0.7 (machos) o 1 (hembras) mg/kg/día del PND 21 al PND 80, no se observó mortalidad. Se observaron disminuciones significativas del peso corporal medio en los machos con 0.3 y 0.7 mg/kg/día durante todo el período de administración (hasta un 20.3 % menos que el grupo de control) y en las hembras con 1 mg/kg/día entre el PND 23 y 35 (hasta un 16.7 % menos que el grupo de control), con una disminución notable del consumo de alimentos entre el PND 21 y 29 También hubo disminuciones de la longitud de la tibia entre el PND 76 y 80 en los machos con 0.3 y 0.7 mg/kg/día, y entre el PND 36 y 64 en los machos con 0.7 mg/kg/día, que no se observaron durante el período de recuperación de 14 días. Se consideró que el NOAEL era de 0.1 mg/kg/día para la toxicidad en crías jóvenes de ratas de tenapanor.

8.5 Uso geriátrico

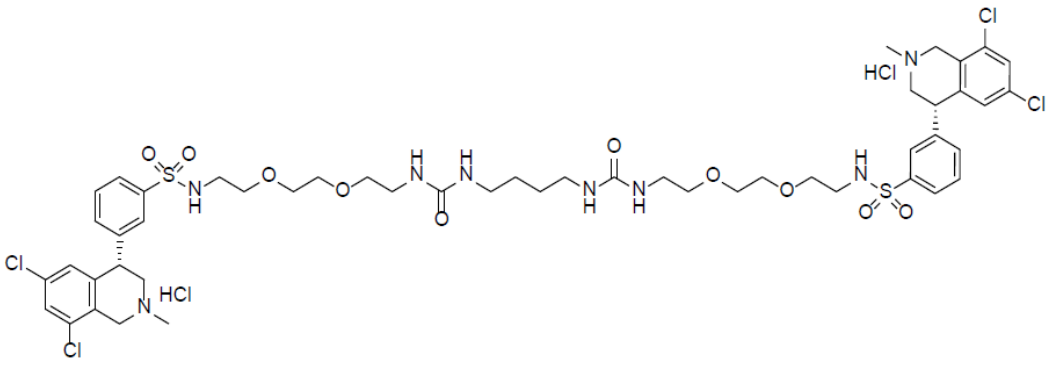
De 1010 pacientes adultos con CKD en diálisis aleatorizados y tratados en dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con un placebo y de retiro para XPHOZAH (TEN-02-201 y TEN-02-301), así como en un tercer ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con un placebo (TEN-02-202) para XPHOZAH en combinación con quelantes de fosfato, 282 (28 %) tenían 65 años o más. Los estudios clínicos de XPHOZAH no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años o más para determinar si responden de forma diferente a los pacientes más jóvenes.

10 SOBREDOSIS

No se dispone de datos relacionados con la sobredosis de XPHOZAH en pacientes. Según datos preclínicos, la sobredosis de XPHOZAH puede provocar efectos adversos gastrointestinales como diarrea, como resultado de una farmacología exagerada con riesgo de deshidratación si la diarrea es grave o prolongada *[consulte Advertencias y precauciones (5.1)]*.

11 DESCRIPCIÓN

Los comprimidos de XPHOZAH (tenapanor) contienen clorhidrato de tenapanor como principio activo. El clorhidrato de tenapanor es un inhibidor del intercambiador de sodio/hidrógeno 3 (NHE3) de uso oral. El nombre químico del clorhidrato de tenapanor es 12,15-Dioxa-2,7,9-triazaheptadecanamida, 17-[[[3-[(4S)-6,8-dicloro-1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-4-isoquinolinil]fenil]sulfonil]amino]-N-[2-[2-[2-[[[3-[(4S)-6,8-dicloro-1,2,3,4-tetrahidro-2-metil-4-isoquinolinil]fenil]sulfonil]amino]etoxi]etoxi]etil]-8-oxo-, hidrocloruro (1:2). La fórmula molecular del clorhidrato de tenapanor es $C_{50}H_{68}Cl_6N_8O_{10}S_2$, tiene un peso molecular de 1218 dáltones y su estructura química se indica a continuación:



El clorhidrato de tenapanor es un sólido amorfo higroscópico de color blanco a blanquecino a marrón claro. Es prácticamente insoluble en agua.

Los comprimidos de XPHOZAH contienen el equivalente a 10, 20 o 30 mg de tenapanor (suministrados como 10.6, 21.3 y 31.9 mg de clorhidrato de tenapanor, respectivamente). Los ingredientes inactivos del comprimido son dióxido de silicio coloidal, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, celulosa microcristalina, galato de propilo, ácido esteárico, ácido tartárico y el agente de recubrimiento OPADRY®, que contiene hipromelosa,

dióxido de titanio y triacetina, así como óxido de hierro amarillo como colorante [comprimidos de 10 mg y 20 mg], óxido de hierro rojo como colorante [comprimidos de 20 mg y 30 mg] y óxido de hierro negro como colorante [comprimido de 30 mg].

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El tenapanor es un inhibidor de acción local dirigido al intercambiador de sodio/hidrógeno 3 (NHE3), un antiportador que se expresa en la superficie apical del epitelio del intestino delgado y el colon. La inhibición del NHE3 por parte del tenapanor provoca una reducción de la absorción de sodio y una disminución de la absorción de fosfato al reducir la permeabilidad al fosfato a través de la vía paracelular.

12.2 Farmacodinámica

Electrofisiología cardíaca

Con una exposición máxima media 3 veces superior al metabolito farmacológicamente inactivo principal del tenapanor (M1) con la dosis recomendada, no se observaron efectos clínicamente relevantes sobre el intervalo QTc.

Efecto de los alimentos

La administración de XPHOZAH de 5 a 10 minutos antes de una comida aumentó la excreción de fósforo en las heces de 24 horas en comparación con la administración de XPHOZAH en ayunas o con comida *[consulte Posología y administración (2.2)].* En los ensayos clínicos, XPHOZAH se administró justo antes de la primera comida del día y justo antes de la cena.

Insuficiencia hepática

Se estudió el efecto de la alteración hepática sobre la farmacocinética de XPHOZAH en 20 sujetos con función hepática normal o moderada (Child-Pugh B) tras la administración de una dosis única de 100 mg. En comparación con sujetos con función hepática normal, la media geométrica de la $C_{máx}$ del metabolito farmacológicamente inactivo M1, fue aproximadamente entre un 27 % y un 35 % inferior en sujetos con insuficiencia hepática moderada. El tenapanor mostró una biodisponibilidad sistémica mínima tanto en sujetos con función hepática normal como con insuficiencia hepática moderada, con concentraciones plasmáticas por debajo del límite de cuantificación (menos de 0.5 ng/ml) en la mayoría de las muestras.

12.3 Farmacocinética

Absorción

El tenapanor se absorbe mínimamente tras su administración oral repetida dos veces al día. Las concentraciones plasmáticas de tenapanor fueron inferiores al límite de cuantificación (menos de 0.5 ng/ml) en la mayoría de las muestras de sujetos tras la administración oral única y repetida de 30 mg de tenapanor dos veces al día. Por lo tanto, no se pudieron determinar parámetros farmacocinéticos estándares como el área bajo la curva (AUC), la concentración máxima ($C_{máx}$) y la semivida ($t_{1/2}$).

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas del tenapanor y su principal metabolito, M1, es de aproximadamente el 99 % y el 97 %, respectivamente, *in vitro.*

Eliminación

Metabolismo

El tenapanor se metaboliza principalmente por CYP3A4/5 y se detectan niveles bajos de su metabolito principal, M1, en plasma. La $C_{máx}$ de M1 es aproximadamente 3 ng/ml después de la administración de una dosis única de 30 mg de XPHOZAH y 14 ng/ml en equilibrio tras la administración repetida de 30 mg de XPHOZAH dos veces al día en sujetos sanos. Según una comparación de estudios cruzados, la concentración plasmática en equilibrio de M1 en pacientes con CKD en diálisis (filtración glomerular estimada [Estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR] inferior a 15 ml/min/1.73 m^2) no fue notablemente diferente de la de sujetos sanos a los que se administraron dosis similares de XPHOZAH.

Excreción

Tras la administración de una dosis única de 15 mg de ^{14}C- XPHOZAH radiomarcado a sujetos sanos, aproximadamente el 70 % de la radioactividad se excretó en las heces hasta 120 horas después de la administración de la dosis (79 % hasta 240 horas después de la administración de la dosis), en su mayor parte como el fármaco original, que representó el 65 % de la dosis hasta 144 horas después de la administración de la dosis. Aproximadamente el 9 % de la dosis administrada se recuperó en orina, principalmente en forma de metabolitos. M1 se excreta en orina sin cambios, representando el 1.5 % de la dosis en las 144 horas posteriores a la administración.

Estudios de interacción farmacológica

Interacciones farmacológicas mediadas por el metabolismo CYP

El tenapanor y M1 no inhibieron CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 ni CYP2D6 *in vitro.*

El tenapanor y M1 no indujeron CYP1A2 ni CYP2B6 in vitro.

No se observó ninguna inhibición o inducción significativa de la enzima CYP3A4 mediante el uso de midazolam como sustrato cuando se administraron 50 mg de XPHOZAH dos veces al día durante 13 días en sujetos sanos.

No se observó ningún efecto significativo sobre la actividad PepT1 mediante el uso de cefadroxilo como sustrato cuando se administraron 50 mg de tenapanor dos veces al día durante 12 días en sujetos sanos.

No se observó ningún efecto significativo sobre la actividad de P-gp y CYP2C9 mediante el uso de digoxina y warfarina como sustrato cuando se administraron 30 mg de tenapanor dos veces al día durante 12 días en sujetos sanos.

Tras la administración concomitante de una dosis única de 50 mg de XPHOZAH con dosis repetidas de 200 mg de itraconazol, un inhibidor del CYP3A4, el AUC y la $C_{máx}$ medios de M1 disminuyeron un 50 % en sujetos sanos. Las concentraciones plasmáticas de tenapanor fueron en su mayoría inferiores al límite de cuantificación (menos de 0.5 ng/ml) después de la administración concomitante de itraconazol.

Tras la administración de una dosis única de 20 mg de enalapril con tenapanor (30 mg dos veces al día) en equilibrio, el AUC y la $C_{máx}$ de enalapril disminuyeron un 64 % y un 69 %, respectivamente, en sujetos sanos. El AUC y la $C_{máx}$ medios de enalaprilat disminuyeron un 52 % y un 68 %, respectivamente, en sujetos sanos.

Interacciones farmacológicas mediadas por transportadores de membrana

El tenapanor inhibió OATP2B1, pero no es un inhibidor de P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3 y PEPT1. M1 no inhibió P-gp, BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2, MATE1 y MATE2-K.

El tenapanor no es un sustrato de P-gp, BCRP, OATP1B1 y OATP1B3. M1 es un sustrato de P-gp.

Interacciones con los quelantes del fosfato

Los estudios in vitro indicaron el potencial de unión del tenapanor al carbonato de sevelamer, pero no sugirieron el potencial de unión al carbonato de calcio o al acetato de calcio. En un estudio clínico, no pareció existir interacción farmacodinámica entre el carbonato de sevelamer (800 mg tres veces al día) y el tenapanor (14 mg dos veces al día).

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

Carcinogénesis

El potencial carcinogénico del tenapanor se evaluó en un estudio de carcinogénesis de 6 meses en ratones Tg rasH2 y en un estudio de carcinogénesis de 2 años en ratas. El tenapanor no fue oncógeno con dosis orales de hasta 100 mg/kg/día (aproximadamente 7.5 veces la dosis humana recomendada, en función de la superficie corporal) en ratones macho y 800 mg/kg/día (aproximadamente 65 veces la dosis humana máxima recomendada, en función de la superficie corporal) en ratones hembra. El tenapanor no fue oncógeno en ratas macho y hembra con dosis orales de hasta 5 mg/kg/día (aproximadamente 0.8 veces la dosis humana recomendada, en función de la superficie corporal). El principal metabolito del tenapanor, M1, no fue oncógeno en ratones Tg rasH2 con dosis orales de hasta 165 mg/kg/día (aproximadamente 13.3 veces la dosis humana máxima recomendada, en función de la superficie corporal).

Mutagénesis

El tenapanor no fue genotóxico en los ensayos de mutación inversa bacteriana in vitro (Ames), un ensayo de anomalía cromosómica in vitro en linfocitos de sangre periférica humana cultivados o los ensayos de micronúcleos in vivo en ratones y ratas. El metabolito M1 del tenapanor no resultó genotóxico en el ensayo de Ames ni en un ensayo de micronúcleos in vitro con células L5178Y.

Alteración de la fertilidad

El tenapanor no tuvo efectos sobre la fertilidad o la función reproductora en ratas macho con dosis orales de hasta 10 mg/kg/día (aproximadamente 1.6 veces la dosis humana recomendada, en función de la superficie corporal) y en ratones hembra con dosis orales de hasta 50 mg/kg/día (aproximadamente 4 veces la dosis humana recomendada, en función de la superficie corporal).

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La capacidad de XPHOZAH para reducir el fósforo sérico en adultos con CKD en diálisis se evaluó en 3 ensayos: TEN-02-201 [NCT02675998], TEN-02-301 [NCT03427125]) y TEN-02-202 [NCT03824587]). En estos ensayos, la edad media de los pacientes tratados con XPHOZAH era de 56 años (rango de 24 a 88 años), el 61 % eran hombres, el 44 % eran blancos, el 49 % negros/afroamericanos, el 3 % asiáticos, el 3 % indios americanos o nativos de Alaska y el 1 % de otra raza.

En ambos ensayos de monoterapia (TEN-02-201 y TEN-02-301), participaron pacientes que, tras un período de reposo farmacológico de 3 semanas, presentaron un aumento del fósforo sérico de al menos 1.5 mg/dl (en comparación con el valor previo al reposo farmacológico) y un nivel de fósforo sérico de al menos 6.0 mg/dl y no superior a 10.0 mg/dl.

Estudio TEN-02-301

El estudio TEN-02-301 incluyó un período de tratamiento abierto, aleatorizado, activo y controlado de 26 semanas, seguido de un período de retiro aleatorizado, ciego y controlado con placebo de 12 semanas. Un total de 564 pacientes fueron asignados aleatoriamente al período de tratamiento de 26 semanas (423 a XPHOZAH y 141 al grupo de control, destinado a proporcionar datos de seguridad controlados). De los 423 pacientes aleatorizados a XPHOZAH, 255 pacientes (60 %) completaron el período de tratamiento de 26 semanas y fueron realeatorizados en una proporción de 1:1 para permanecer con XPHOZAH (n = 128) o recibir un placebo (n = 127). Durante la fase de retiro aleatorizada, la concentración de fósforo aumentó en el grupo del placebo 0.7 mg/dl (intervalo de confianza [IC] del 95 %: (0.2, 1.1), p = 0.002) en relación con los pacientes que permanecieron con XPHOZAH.

Estudio TEN-02-201

El estudio TEN-02-201 incluyó un período de 8 semanas aleatorizado y doble ciego que evaluó tres pautas posológicas de XPHOZAH (3 mg dos veces al día, 10 mg dos veces al día o una pauta de ajuste). A este período le siguió una fase de retiro aleatorizada y controlada con un placebo de 4 semanas de duración, durante la cual se volvió a aleatorizar a los pacientes en una proporción de 1:1 a su tratamiento actual con XPHOZAH o a un placebo. De los 219 pacientes incluidos en el ensayo, 164 (75 %) completaron el período de tratamiento aleatorizado de 8 semanas y fueron reasignados en una proporción de 1:1 para recibir XPHOZAH (n = 82) o un placebo (n = 82). Durante la fase de retiro aleatorizada, la concentración de fósforo aumentó en el grupo del placebo un 0.7 mg/dl (IC del 95 %: (0.3, 1.2), p = 0.003) en relación con los pacientes que permanecieron con XPHOZAH.

Estudio TEN-02-202

El estudio TEN-02-202 fue un estudio aleatorizado, de grupos paralelos, doble ciego, controlado con placebo, que evaluó el efecto de XPHOZAH sobre el cambio en el fósforo sérico cuando se utilizó como terapia añadida en pacientes en tratamiento estable con quelantes de fosfato con fósforo sérico mayor o igual a 5.5 mg/dl. Un total de 236 pacientes fueron aleatorizados para recibir XPHOZAH (n = 117) o un placebo (n = 119) dos veces al día durante 4 semanas. Durante el período de 4 semanas, el fósforo sérico disminuyó un 0.7 mg/dl (IC del 95 %: (0.3, 1.0), p = 0.0004) en el grupo de XPHOZAH en comparación con el grupo del placebo.

16 MODO DE SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

XPHOZAH se presenta en forma de comprimidos recubiertos con película, ovalados, biconvexos, de 10 mg, 20 mg o 30 mg, suministrados en frascos de polietileno de alta densidad, blancos y opacos, que contienen 60 o 14 comprimidos, con un depósito de gel de sílice (como desecante) y tapón de rosca de polipropileno a prueba de niños, revestido con un forro de aluminio activado por inducción:

Concentración	Color	Inscripción	NDC	
			Frasco/14	Frasco/60
10 mg	Amarillo	/T10	73154-110-14	73154-110-60
20 mg	Marrón	/T20	73154-120-14	73154-120-60
30 mg	Rojo	/T30	73154-130-14	73154-130-60

Almacenamiento

Almacenar en un rango de 20 °C a 25 °C (de 68 °F a 77 °F); se permiten oscilaciones entre 15 °C y 30 °C (59 °F y 86 °F) *[consulte Temperatura ambiente controlada según la USP].* Mantener el frasco bien cerrado para protegerlo de la humedad. Almacenar y dispensar en el frasco original con el desecante.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

Asesoramiento a los pacientes:

Diarrea

Indicar a los pacientes que se pongan en contacto con su médico si experimentan diarrea grave *[consulte Advertencias y precauciones 5.1)]*.

- Indicar a los pacientes que no utilicen laxantes emolientes o emolientes fecales con XPHOZAH.

Instrucciones de administración y manipulación

Instrucciones para pacientes:

- Tomar XPHOZAH justo antes de la primera y la última comidas del día *[consulte Posología y administración 2.2)]*.
- Se debe aconsejar a los pacientes que no tomen XPHOZAH justo antes de una sesión de hemodiálisis, y que tomen XPHOZAH justo antes de la siguiente comida, ya que algunos pacientes pueden experimentar diarrea después de tomar XPHOZAH.
- Si se olvida una dosis, se debe tomar la dosis justo antes de la siguiente comida. No tome 2 dosis al mismo tiempo *[consulte Posología y administración (2.2)]*.
- Mantener XPHOZAH en un lugar seco. Protegerlo de la humedad. Guardarlo en el frasco original. No retirar el desecante del frasco. Mantener los frascos bien cerrados *[consulte Modo de suministro/almacenamiento y manipulación (16)]*.

Fabricado y distribuido por Ardelyx, Inc.
400 Fifth Avenue, Suite 210 Waltham, MA 02451, EE. UU.

XPHOZAH® es una marca comercial registrada de Ardelyx, Inc.
Patente: www.XPHOZAH-patents.com