

Veltassa

M R (F)

Vifor Pharma

Pulver till oral suspension 8,4 g

(Benvitt till ljus brunt pulver, med enstaka vita partiklar.)

Läkemedel för behandling av hyperkalemi och hyperfosfatemi.

Aktiv substans:

Patiomer

ATC-kod:

V03AE09

Läkemedel från Vifor Pharma omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

Texten nedan gäller för:

Veltassa pulver till oral suspension 25,2 g, 8,4 g och 16,8 g

FASS-text: Denna text är avsedd för vårdpersonal.

Subventioneras endast för patienter med kronisk njursjukdom (CKD) i stadierna 3 till 5, med eller utan kronisk hjärtsvikt, för vilka behandling med Resonium inte är lämplig samt för patienter med kronisk hjärtsvikt utan samtidig kronisk njursjukdom.

Texten är baserad på produktresumé: 2024-01-05.

Indikationer

Veltassa är avsett för behandling av hyperkalemi hos vuxna och ungdomar i åldern 12-17 år.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Dosering

Verkan av Veltassa startar 4–7 timmar efter administrering. Det ska inte ersätta akutbehandling för livshotande hyperkalemi (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Dosering

Veltassa administreras en gång dagligen. Rekommenderad startdos för Veltassa varierar med åldern. Flera påsar kan behöva användas för att uppnå den önskade dosen.

Den dagliga dosen kan justeras i intervall på en vecka eller längre, baserat på serumkaliumnivån och önskat målintervall. Serumkalium bör övervakas när kliniskt indikerat (se avsnitt Varningar och försiktighet). Behandlingens längd bör individualiseras av den behandlande läkaren baserat på behovet av fortsatt sänkning av serumkaliumnivån. Om serumkalium faller under önskat intervall, ska dosen reduceras eller sättas ut.

Administrering av Veltassa bör ske minst 3 timmar från andra orala läkemedelsprodukter (se avsnitt Interaktioner).

Vuxna

Den rekommenderade startdosen är 8,4 g patiomer en gång dagligen. Den dagliga dosen kan ökas eller minskas med 8,4 g enligt behov för att uppnå målintervall, upp till maximal dos på 25,2 g dagligen.

Ungdomar i åldern 12 till 17 år

Den rekommenderade startdosen är 4 g patiomer en gång dagligen. Justera den dagliga dosen patiomer baserat på serumkaliumnivån och det önskade målintervall, upp till en maximal dos på 25,2 g dagligen. Det rekommenderas att övergå till 8,4 g patiomerpåsar om doser över 7 g behövs.

Missade doser

Om patienten missar en dos ska den glömda dosen tas så snart som möjligt samma dag. Den glömda dosen ska inte tas tillsammans med nästa dos.

Särskilda populationer

Äldre

Inga särskilda dos- och administreringsriktlinjer rekommenderas för denna population.

Dialyspatienter

Det finns begränsade data från användning av patiomer hos dialyspatienter. Inga särskilda dos- och administreringsriktlinjer användes för dessa patienter i kliniska prövningar. Inga pediatrika dialyspatienter har behandlats med patiomer.

Patienter med njursjukdom i slutskedet (ESRD)

Patiomer har endast studerats på ett begränsat antal patienter med en uppskattad glomerulär filtrationshastighet (eGFR) av < 15 ml/min/1,73 m².

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för patiomer för barn under 12 år har ännu inte fastställts. Data från ungdomar i åldern 12 till 17 år är begränsade till 6 månaders exponering. Därför bör behandling utöver 6 månader ske med försiktighet hos ungdomar i åldern 12 till 17 år (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Administreringssätt

Oral användning.

Veltassa ska blandas med vatten och omröras till en suspension med jämn konsistens. De rekommenderade totala volymerna för beredning av suspensionen är dosberoende:

- 1 g patiomer: 10 ml
- 2 g patiomer: 20 ml
- 3 g patiomer: 30 ml
- 4 g patiomer: 40 ml
- > 4 g patiomer: 80 ml

Suspensionen ska beredas enligt följande steg:

- Den första hälften av den rekommenderade volymen för den erforderliga dosen ska hällas upp i ett glas och hela dosen patiomer ska tillsättas och sedan röras om.
- Den andra hälften av den rekommenderade volymen ska tillsättas och suspensionen röras om ordentligt igen

Pulvret kommer inte att lösas upp. Det går även att tillsätta mer vatten till blandningen efter behov för att få önskad konsistens. Större volymer kan dock leda till en accelererad sedimentering av pulvret.

Blandningen ska tas inom 1 timme efter att den ursprungliga suspensionen tillretts. Om det finns pulver kvar i glaset ska mer vatten tillsättas, suspensionen röras om och tas omedelbart. Detta kan upprepas efter behov tills hela dosen har administrerats.

Enligt personliga preferenser kan följande vätskor eller mjuk mat användas i stället för vatten för att bereda blandningen genom att följa samma steg som beskrivs ovan: Äppeljuice, tranbärsjuice, ananasjuice, apelsinjuice, druvjuice, päronjuice, aprikosnektar, persikonektar, yoghurt, mjölk, förtjockningsmedel (t.ex. majsstärkelse), äppelmos, vanilj- och chokladpudding.

Kaliuminnehållet i vätskor eller mjuk mat som används för beredning av blandningen ska anses vara en del av kostrekommendationerna för kaliumintag för varje enskild patient.

I allmänhet ska intag av tranbärsjuice begränsas till måttliga mängder (till exempel mindre än 400 ml per dag) på grund av dess potentiella interaktion med andra läkemedel.

Detta läkemedel kan tas med eller utan måltider. Det ska inte värmas upp (t.ex. i mikrougn) eller tillsättas uppvärmd mat eller vätska. Det ska inte tas i dess torra form.

Administrering med nasogastrisk (NG) eller perkutan endoskopisk gastrostomi (PEG)-slang: För doser upp till 8,4 g patiomer ska suspensionen beredas enligt beskrivningen ovan i avsnittet om oral administrering. För doser över 8,4 g och upp till 16,8 g patiomer ska en total volym på 160 ml användas och för doser över 16,8 g och upp till 25,2 g patiomer en total volym på 240 ml. Dessa volymer säkerställer att suspensionen lätt flyter genom slangarna.

Kompatibilitet har visats med slangar tillverkade av polyuretan, silikon och polyvinylklorid. Den rekommenderade diametern på slangarna är 2,17 mm (6,5 Fr) eller större. Efter administrering ska slangen spolats med vatten. För instruktioner om kassering, se avsnitt Hållbarhet, förvaring och hantering.

Varningar och försiktighet

Lågt magnesium

I kliniska prövningar förekom serummagnesiumvärden $< 1,4$ mg/dl (0,58 mmol/l) i 9 % av vuxna patienter behandlade med patiomer. Minskningen i serummagnesium var i medeltal 0,17 mg/dl (0,070 mmol/l) eller mindre. I en klinisk prövning som involverade pediatrika patienter var den genomsnittliga minskningen av serummagnesium vid vecka 26 0,35 mg/dl (0,1440 mmol/l). Inga patienter nådde serummagnesium $< 1,4$ mg/dl (0,58 mmol/l) under den pediatrika kliniska prövningen.

Serummagnesium bör övervakas under minst 1 månad efter påbörjad behandling och enligt klinisk indikation under behandlingen och magnesiumkomplettering övervägas hos patienter som utvecklar låga nivåer av serummagnesium.

Magtarmkanalen

Patienter som tidigare haft tarmvred eller genomgått större gastrointestinala operationer, allvarliga gastrointestinala besvär eller sväljrubbingar har uteslutits från de kliniska prövningarna. Gastrointestinal ischemi, nekros och/eller intestinal perforation har rapporterats med andra bindemedel för kalium. Nyttan och riskerna med administrering av patiomer bör utvärderas noga hos vuxna och pediatrika patienter med rådande eller tidigare allvarliga gastrointestinala besvär före och under behandlingen.

Utsättning av patiomer

Vid utsättning av patiomer kan nivåerna av serumkalium öka, i synnerhet om behandling som hämmar renin-angiotensin-aldosteronsystemet (RAAS) fortsätter. Patienter bör instrueras att inte avbryta behandlingen utan att först rådgöra med läkare. Ökningar i serumkalium kan inträffa så tidigt som 2 dagar efter den sista patiomer-dosen. Det finns begränsad information om serumkaliumnivåer hos pediatrika patienter vid utsättning av patiomer.

Nivåer av serumkalium

Serumkalium bör övervakas enligt standardpraxis när det är kliniskt indikerat, som när förändringar har gjorts i behandling med medicinska produkter som påverkar koncentrationen av serumkalium (t.ex. RAAS-hämmare eller diuretika), och efter att patiomer-dosen har titrerats eller avbrutits.

Begränsningar för kliniska data

Svår hyperkalemi

Erfarenheten av patienter med serumkaliumkoncentrationer på mer än 6,5 mmol/l är begränsad. I den pediatrika populationen är erfarenheten begränsad till patienter med maximala serumkaliumkoncentrationer på 6,2 mmol/l. Veltassa ska inte användas som akutbehandling för livshotande hyperkalemi på grund av dess försenade effekt (se avsnitt Dosering).

Långtidsexponering

Inga kliniska studier med patiomer har gjorts med längre exponeringstid än ett år. Kliniska prövningar på pediatrika patienter har inte inkluderat exponering längre än 6 månader. Därför bör behandling utöver 6 månader ske med försiktighet hos ungdomar i åldern 12 till 17 år.

Information om sorbitol

Veltassa innehåller sorbitol som en del av motjonens komplex. Innehållet av sorbitol är ungefär 4 g (10,4 kcal) per 8,4 g patiomer och cirka 0,5 g (1,2 kcal) per 1 g patiomer. Patienter med hereditär fruktosintolerans bör inte använda detta läkemedel.

Information om kalcium

Veltassa innehåller kalcium som en del av motjonens komplex. Kalcium frigörs delvist och en del av det kan absorberas (se avsnitt Farmakodynamik). Nyttan och riskerna med administrering av detta läkemedel bör utvärderas noga hos vuxna och pediatrika patienter med risk för hyperkalcemi. Serumkalcium bör övervakas i minst 1 månad efter påbörjad behandling och enligt klinisk indikation under behandling.

Interaktioner

Effekten av patiomer på andra läkemedel

Patiomer kan binda vissa oralt samadministrerade läkemedel, vilket skulle kunna minska den gastrointestinala absorptionen av dem. Ökad biotillgänglighet av samtidigt administrerade läkemedel observerades inte i de utförda läkemedelsinteraktionsstudierna. Eftersom patiomer inte absorberas eller metaboliseras av kroppen, är effekten på funktionen av andra läkemedel begränsad.

Som förebyggande åtgärd och baserat på informationen som sammanfattas nedan ska administrering av patiomer separeras minst 3 timmar från andra orala läkemedel.

In vivo-studier

Samtidig administrering av patiomer påverkade inte biotillgängligheten enligt uppmätt area under kurvan (AUC) för amlodipin, cinacalcet, klopido-rel, furosemid, litium, metoprolol, trimetoprim, verapamil och warfarin. För dessa läkemedel behövs ingen separation.

Samtidig administrering av patiomer visade reducerad biotillgänglighet för ciprofloxacin, levotyroxin och metformin. Ingen interaktion förekom dock när patiomer och dessa läkemedel togs med 3 timmars mellanrum.

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

In vitro studier

In vitro-studier har inte visat någon potentiell interaktion mellan patiomer och följande aktiva substanser: allopurinol, amoxicillin, apixaban, acetylsalicylsyra, atorvastatin, azilsartan, benazepril, bumetanid, kanagliflozin, kandesartan, kaptopril, cefalexin, dapagliflozin, digoxin, empagliflozin, enalapril, eplerenon, finerenon, fosinopril, glipizid, irbesartan, lisinopril, losartan, olmesartan, perindopril, fenytoin, kinapril, ramipril, riboflavin, rivaroxaban, sakubitril, sevelamer, spironolakton, takrolimus, torasemid, trandolapril och valsartan.

In vitro-studier har visat potentiell interaktion av patiomer med bisoprolol, karvedilol, mykofenolat mofetil, nebivolol, kinidin, and telmisartan.

Graviditet

Det finns inga data från användning av patiomer i gravida kvinnor.

Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av patiomer under graviditet.

Amning

Inga effekter förutses på ammade nyfödda/spädbarn eftersom systemexponering hos den ammande kvinnan av patiomer är försumbar. Beslutet om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandlingen med patiomer måste fattas med hänsyn till fördelarna med amning för barnet och fördelarna med behandlingen för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga data om effekterna av patiomer på mänsklig fertilitet. Djurförsök visade inga effekter på fortplantningsförmåga eller fertilitet (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Trafik

Patiomer har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Majoriteten av läkemedelsbiverkningar som rapporterats från kliniska prövningar på vuxna patienter var gastrointestinala besvär, där de mest frekvent rapporterade biverkningarna var förstoppning (6,2 %), hypomagnesemi (5,3 %), diarré (3 %), buksmärtor (2,9 %) och gasbildning (1,8 %). De gastrointestinala besvären var generellt milda till måttliga, föreföll inte vara dosrelaterade, försvann generellt av sig själva eller med behandling och inga rapporterades vara allvarliga. Hypomagnesemi var mild till måttlig och ingen patient utvecklade en serummagnesiumnivå < 0,4 mmol/l.

Tabell över biverkningar

Biverkningar rapporterade i kliniska prövningar anges nedan efter organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp visas biverkningar i fallande allvarlighetsgrad.

MedDRA-klassificering av organsystem	Vanliga	Mindre vanliga
Metabolism och nutrition	Hypomagnesemi	
Magtarmkanalen	Förstoppning* Diarré* Buksmärtor Gasbildning*	Illamående Kräkningar

* Biverkningar rapporterade även i de pediatrika kliniska prövningarna

Pediatrik population

Säkerheten för patiomer för behandling av hyperkalemi har studerats i en enda studie med 23 pediatrika patienter i åldern 6 till 17 år. Den biverkningsprofil som observerades hos pediatrika patienter överensstämde i stort sett med säkerhetsprofilen hos vuxna. Säkerheten för patiomer har inte studerats hos patienter yngre än 6 år.

Biverkningar rapporterades för totalt 4 patienter; 3 i åldersgruppen 12 till < 18 år och 1 i åldersgruppen 6 till < 12 år. Hos 2 av dessa patienter hörde biverkningarna till organsystem gastrointestinala störningar, dvs diarré, förstoppning, frekventa tarmrörelser och flatulens. De återstående läkemedelsbiverkningarna var ökad kalcium i blodet och hypokalemi. Dessa var alla icke allvarliga biverkningar och milda till måttliga i svårighetsgrad.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Eftersom för höga doser av patiomer kan leda till hypokalemi bör nivåerna av serumkalium övervakas. Patiomer utsöndras efter ungefär 24 till 48 timmar, baserat på genomsnittlig gastrointestinal genomgångstid. Om det fastställs att medicinska åtgärder krävs kan lämpliga åtgärder övervägas för att återställa serumkaliumnivån.

Pediatrik population

Doser över 25,2 g patiomer per dag för ungdomar i åldern 12 till 17 år och över 12 g för barn 6 till under 12 år har inte testats. Eftersom för höga doser av patiomer kan resultera i hypokalemi, bör serumkaliumnivåer övervakas. Om det fastställs att medicinsk intervention krävs, kan lämpliga åtgärder för att återställa serumkalium övervägas.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Patiomer är en icke-absorberad, katjonbytespolymer som innehåller ett kalcium-sorbitolkomplex som motjon.

Patiomer ökar utsöndringen av kalium via avföringen genom att binda kalium i mag-tarmkanalens lumen. Bindning av kalium minskar koncentrationen av fritt kalium i mag-tarmkanalen, vilket resulterar i en sänkning av serumkaliumnivåerna.

Farmakodynamisk effekt

Hos friska vuxna orsakade patiomer en dosberoende ökning av kaliumutsöndring i avföringen och en motsvarande minskning i kaliumutsöndring i urinen utan någon förändring av serumkalium. 25,2 g

patiomer, administrerat en gång dagligen i 6 dagar, resulterade i en genomsnittlig ökning av kaliumutsöndring i avföringen med 1 283 mg/dag och en genomsnittlig minskning av kaliumutsöndring i urinen med 1 438 mg/dag. Daglig kalciumutsöndring i urinen ökade från baslinjen med 53 mg/dag.

I en öppen studie för bedömning av tid till verkningsdebut observerades en statistiskt signifikant minskning i serumkalium hos hyperkalemipatienter 7 timmar efter den första dosen. Efter utsättning av patiomer förblev kaliumnivåerna stabila i 24 timmar efter den sista dosen och steg därefter igen under en observationsperiod på 4 dagar.

Klinisk effekt och säkerhet

Säkerheten och effekten för patiomer demonstrerades i en enkelblind randomiserad utsättningsstudie i två delar, där denna behandling utvärderades hos vuxna hyperkalemipatienter med CKD (kronisk njursjukdom) på stabila doser av minst en RAAS-hämmare (d.v.s. ACE-hämmare [ACEI], angiotensin II-receptorblockerare [ARB] eller aldosteronantagonist [AA]).

I del A behandlades 243 patienter med patiomer under 4 veckor. Patienter med ett baslinjeserumkalium på 5,1 mmol/l till < 5,5 mmol/l (mekv/l) fick en startdos på 8,4 g patiomer per dag (som uppdelad dos) och patienter med ett baslinjeserumkalium på 5,5 mmol/l till < 6,5 mmol/l fick en startdos på 16,8 g patiomer per dag (som uppdelad dos). Dosen titrerades vid behov på grundval av serumkaliumnivån, bedömd med början på Dag 3 och därefter vid veckobesök fram till slutet av behandlingsperioden på 4 veckor, med målet att bibehålla serumkalium inom målintervall (3,8 mmol/l till < 5,1 mmol/l). Genomsnittliga dagliga doser av patiomer var 13 g och 21 g för patienter med serumkalium 5,1 till < 5,5 mmol/l respektive 5,5 till < 6,5 mmol/l.

Patienternas genomsnittliga ålder var 64 år (54 % 65 år och äldre, 17 % 75 år och äldre), 58 % av patienterna var män och 98 % var kaukasier. Cirka 97 % av patienterna hade hypertoni, 57 % hade typ 2-diabetes och 42 % hade hjärtsvikt.

Genomsnittliga serumkaliumnivåer och förändring i serumkalium från del A-baslinje till del A, vecka 4 visas i tabell 1. För del A, sekundärt utfall hade 76 % (95 % CI: 70 %, 81 %) av patienterna ett serumkalium inom målintervall 3,8 mmol/l till < 5,1 mmol/l vid del A, vecka 4.

Tabell 1: Patiomer behandlingsfas (del A): primärt effektmått

	Baslinjekalium		Total population (n=237)
	5,1 till < 5,5 mmol/l (n=90)	5,5 till < 6,5 mmol/l (n=147)	
	Serumkalium (mmol/l)		
Baslinje, genomsnittlig (SD)	5,31 (0,57)	5,74 (0,40)	5,58 (0,51)
Vecka 4 förändring från baslinje, genomsnitt ± SE (95 % CI)	-0,65 ± 0,05 (-0,74, -0,55)	-1,23 ± 0,04 (-1,31, -1,16)	-1,01 ± 0,03 (-1,07, -0,95)
p-värde			< 0,001

I del B randomiserades 107 patienter med del A-baslinjeserumkalium 5,5 mmol/l till < 6,5 mmol/l som hade serumkalium inom målintervall (3,8 mmol/l till < 5,1 mmol/l) vid del A vecka 4 och som fortfarande fick

RAAS-hämmande behandling till att fortsätta med patiomer eller till att få placebo under 8 veckor för att utvärdera vilken effekt utsättning av patiomer hade på serumkalium. För patienter som randomiserats att få patiomer var den genomsnittliga dagliga dosen 21 g vid start av del B och under del B.

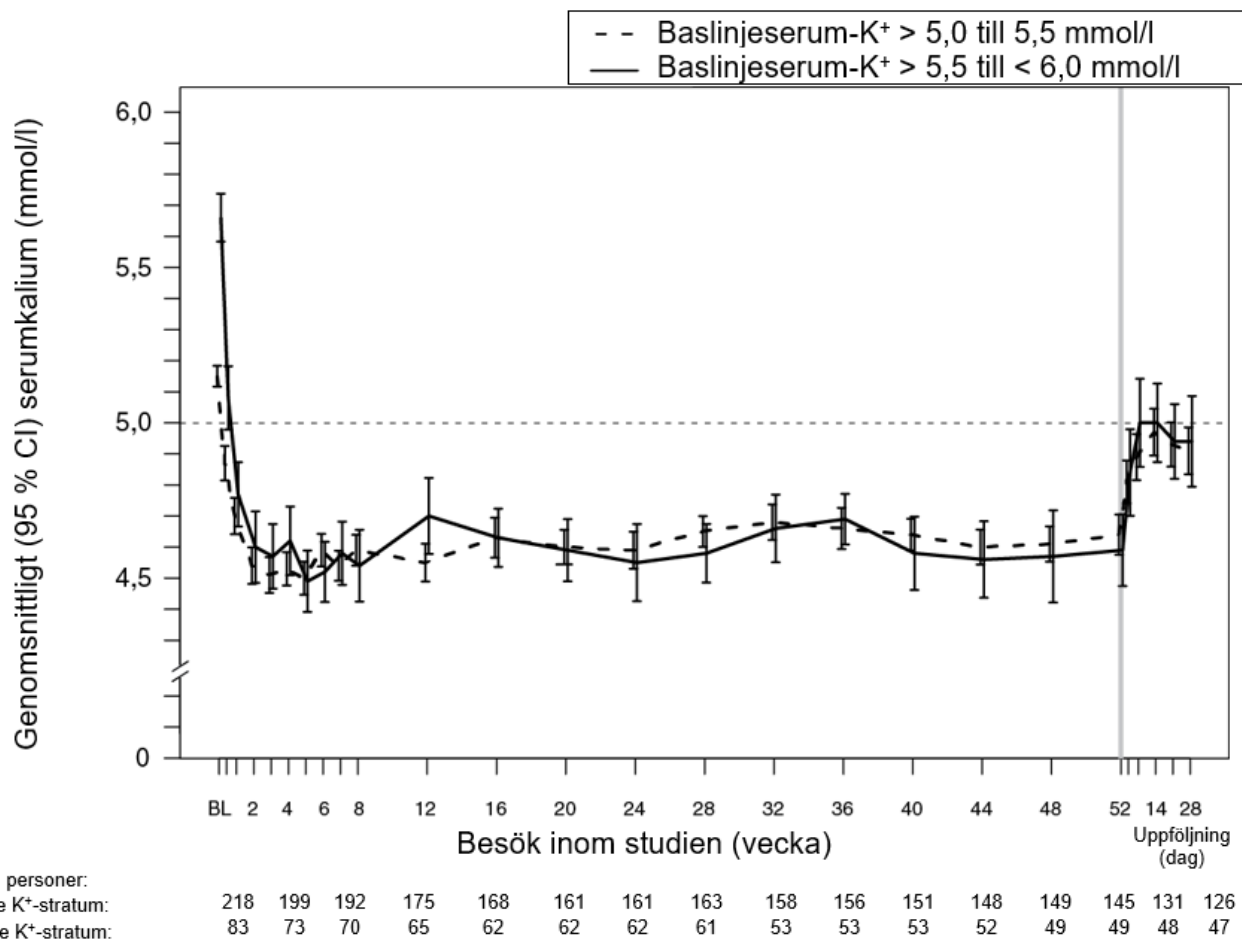
Det primära effektmåttet i del B var förändringen i serumkalium från del B-baslinjen till det tidigaste besök då patientens serumkalium först låg utanför intervallet 3,8 till < 5,5 mmol/l eller till del B vecka 4 om patientens serumkalium låg kvar inom intervallet. I del B skedde en signifikant ökning av serumkaliumnivån i placebogruppen i jämförelse med de patienter som fortsatte med patiomer ($p < 0,001$).

Fler placebopatients (91 % [95 % CI: 83 %, 99 %]) utvecklade ett serumkalium $\geq 5,1$ mmol/l vid någon tidpunkt under del B än patiomer-patienter (43 % [95 % CI: 30 %, 56 %]), $p < 0,001$. Fler placebopatients (60 % [95 % CI: 47 %, 74 %]) utvecklade ett serumkalium $\geq 5,5$ mmol/l vid någon tidpunkt under del B än patiomer-patienter (15 % [95 % CI: 6 %, 24 %]), $p < 0,001$.

Förmågan hos patiomer att möjliggöra samtidig behandling med RAAS-hämmare utvärderades också i del B: Femtiotvå procent (52 %) av personerna som fick placebo upphörde med RAAS-hämmande behandling på grund av recidiverande hyperkalemi jämfört med 5 % av de som behandlades med patiomer.

Effekten av behandling med patiomer i upp till 52 veckor utvärderades i en öppen studie av 304 hyperkalemipatienter med CKD och typ 2 diabetes mellitus och stabila doser av en RAAS-hämmare. Patienternas genomsnittliga ålder var 66 år (59,9 % 65 år och äldre, 19,7 % 75 år och äldre), 63 % av patienterna var män och samtliga var kaukasier. Minskningar i serumkalium med patiomer-behandling upprätthölls under 1 års kronisk behandling så som visas i figur 1, med låg förekomst av hypokalemi (2,3 %) och en majoritet av patienterna nådde (97,7 %) och bibehöll målnivåer av serumkalium (totalt under underhållsperioden låg serumkalium inom målintervallet ungefär 80 % av tiden). Hos patienter med baslinjeserumkalium på > 5,0 till 5,5 mmol/l som fick en ursprunglig dos på 8,4 g patiomer per dag var den genomsnittliga dagliga dosen 14 g och hos patienter med baslinjeserumkalium på > 5,5 till < 6,0 mmol/l som fick en ursprunglig dos på 16,8 g patiomer per dag var den genomsnittliga dagliga dosen 20 g under hela studien.

Figur 1: Genomsnittligt (95 % CI) serumkalium över tid



Kapaciteten hos patiomer att möjliggöra samtidig behandling med spironolakton utvärderades i en randomiserad, dubbel-blind, placebokontrollerad studie på hjärtsviktspatienter som var kliniskt indikerade att få AA. Patienterna började med spironolakton på 25 mg/dag samtidigt med den randomiserade behandlingen (12,6 g patiomer BID eller placebo) och titrerades upp till 50 mg/dag efter dag 14 om serumkaliumnivån var > 3,5 och ≤ 5,1 mmol/l. Av de 105 patienter som randomiserades och fick studiebehandlingen (patiomer 56, placebo 49) var den genomsnittliga åldern 68,3 år, 60,6 % var män, 97,1 % var kaukasier och genomsnittligt eGFR var 81,3 ml/min. De genomsnittliga baslinjevärdena för serumkalium var 4,71 mmol/l för patiomer och 4,68 mmol/l för placebo.

Den primära effektvariabeln, ändring från baslinjen i serumkalium till slutet av behandlingsperioden på 28 dagar, var betydligt lägre ($p < 0,001$) i patiomer-gruppen (genomsnittligt LS [SEM]: -0,21 [0,07] mmol/l) i jämförelse med placebogruppen (genomsnittligt LS [SEM]: +0,23 [0,07] mmol/l). Det var även färre patienter i patiomer-gruppen med serumkaliumvärden på > 5,5 mmol/l (7,3 % mot 24,5 %; $p = 0,027$) och fler patienter på spironolakton 50 mg/dag (90,9 % mot 73,5 %, $p = 0,022$).

Förmågan hos patiomer att möjliggöra samtidig behandling med spironolakton hos patienter med resistent hypertension och CKD undersöktes vidare i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie under 12 veckor. Normokalemiska patienter började med spironolakton med 25 mg/dag samtidigt med den randomiserade behandlingen (patiomer 8,4 g eller placebo/dag). Patiomer/placebo titrerades varje vecka (upp till 25,2 g/dag) för att upprätthålla serumkalium på ≥ 4,0 mmol/l och ≤ 5,1 mmol/l. Vecka 3 eller senare ökades dosen spironolakton till 50 mg/dag för patienter med systoliskt blodtryck ≥ 120 mmHg och serumkalium ≤ 5,1 mmol/l.

Av de 295 randomiserade patienterna som fick studiebehandling (patiomer 147, placebo 148) var den genomsnittliga åldern 68,1 år, 51,9 % var män, 98,3 % var kaukasier och genomsnittlig eGFR var 35,73

ml/min/1,73 m². Vid randomiseringen var de genomsnittliga baslinjevärdena för serumkalium 4,74 mmol/l för patiomer och 4,69 mmol/l för placebo. Det primära effektmåttet, andelen patienter som fortsätter med spironolakton vecka 12, var signifikant högre ($p < 0,0001$) i patiomergruppen (85,7 %) jämfört med placebogruppern (66,2 %). Signifikant fler patienter fick spironolakton 50 mg/dag (69,4 % mot 51,4 %).

Totalt kvarstod patienterna i patiomergruppen 7,1 dagar längre (95 % KI 2,2–12,0; $p = 0,0045$) på spironolakton, jämfört med placebogruppern och fick signifikant högre kumulativa doser spironolakton (2942,3 (SE 80,1) mg mot 2580,7 (SE 95,8) mg, $p = 0,0021$).

Det fanns också signifikant färre patienter i patiomergruppen med serumkaliumvärden $\geq 5,5$ mmol/l (35,4 % mot 64,2 %, $p < 0,001$).

Vid vecka 12 hade det genomsnittliga systoliska blodtrycket minskat med 11,0 mmHg (SD 15,34) i spironolakton + placebogruppern och med 11,3 mmHg (SD 14,11) i spironolakton + patiomergruppen. Dessa minskningar från baslinje var statistiskt signifikanta inom varje behandlingsgrupp ($p < 0,0001$), men inte statistiskt signifikanta mellan grupperna.

Totalt i de kliniska fas 2- och fas 3-prövningarna fick 99,5 % av patienterna behandling med RAAS-hämmare vid baslinjen, 87,0 % hade CKD med eGFR < 60 ml/min/1,73 m², 65,6 % hade diabetes mellitus och 47,5 % hade hjärtsvikt.

Effekt av mat

I en öppen studie randomiserades 114 hyperkalemipatienter att få patiomer en gång dagligen med eller utan mat. Serumkalium i slutet av behandlingen, förändringen från baslinjen av serumkalium och den genomsnittliga dosen av patiomer var liknande mellan grupperna.

Pediatrisk population

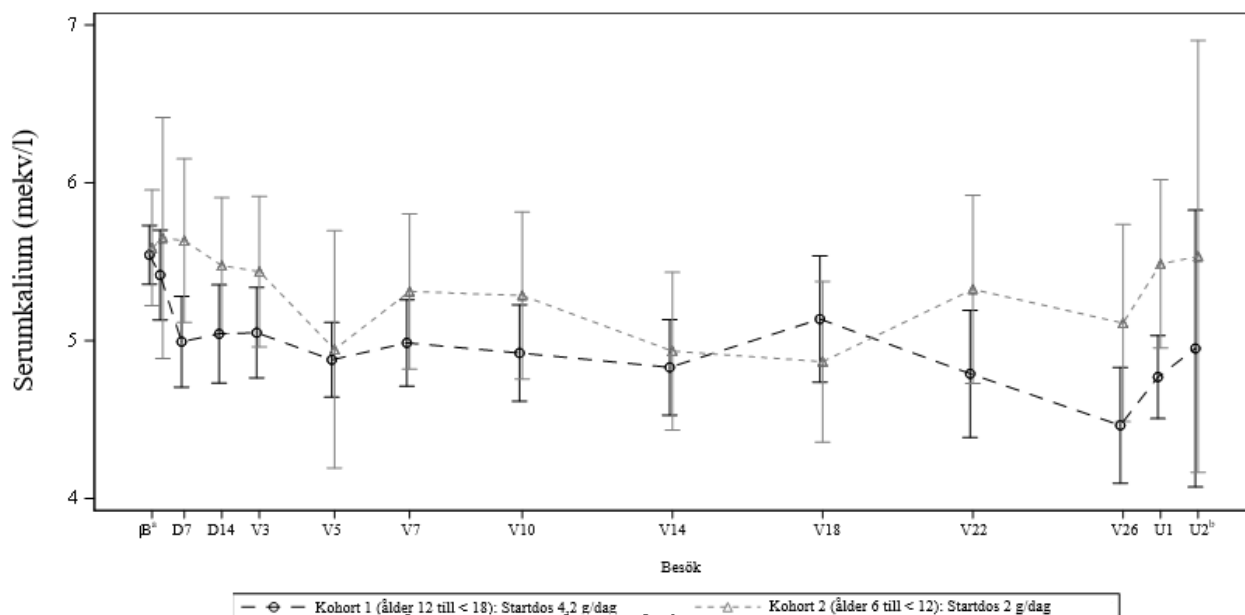
En öppen flerdosstudie utvärderade effekt, säkerhet och tolerabilitet för patiomer för oral suspension hos barn och ungdomar i åldern 6 till 18 år med icke-dialys CKD och hyperkalemi. Patienter med svår gastrointestinal diagnos eller operation exkluderades. Studien inkluderade 2 behandlingsfaser; först en initial 14-dagars dossökningsfas, följt av en upp till 24-veckors långtidsbehandlingsfas (LT) med totalt upp till 26 behandlingsveckor. Studien bestod av två åldersgrupper 12 till < 18 år och 6 till < 12 år, och startdoserna av patiomer i varje åldersgrupp valdes utgående från medianvikterna. Patiomer gavs en gång dagligen som ett pulver till oral suspension.

Sammantaget fullbordade 23 patienter (14 patienter i åldern 12 till < 18 år och 9 patienter i åldern 6 till < 12 år) dossökningsfasen och 21 patienter (12 patienter i åldern 12 till < 18 år och 9 patienter i åldern 6 till < 12 år) LT-behandlingsfasen. Ingen patient avbröt studien på grund av säkerhetsproblem. Det primära effektmåttet för denna studie var förändring från baslinjen i serumkaliumnivåer vid dag 14. I båda åldersgrupperna observerades en minskning av kaliumnivåerna på dag 14: genomsnittlig (SD) kaliumförändring från baslinjen var -0,50 (0,542) mekv/l i 12 till < 18 års ålder och -0,14 (0,553) mekv/l i 6 till < 12 års ålder) och bibehölls under hela studien under behandling (figur 2).

De sekundära effektmått var andelen patienter med serumkalium inom målintervall (3,8 till 5,0 mekv/l) på dag 14 (dossökningsfas) och vid besök när som helst genom månad 6 (LT-behandlingsfas). I gruppen 12 till < 18 år uppnådde 50,0 % och 81,8 % av patienterna serumkaliumnivåer inom målintervall vid dag 14

respektive vecka 26. Patiromerdosen på 4,2 g/dag verkar vara en lämplig startdos för denna grupp. I gruppen 6 till < 12 år uppnådde endast 12,5 % och 22,2 % av patienterna serumkaliumnivåer inom målintervall vid dag 14 respektive vecka 26.

Figur 2. Medelvärden ($\pm$ 95 % KI) för serumkaliumnivåer (säkerhetspopulation, N = 23)



Anmärkningar: a ett baslinjevärde var det sista icke-saknade centrala laboratorievärdet som samlades in före datumet och tiden för den första dosen av patiromer.

b Uppföljning 2 var ett valfritt klinikbesök och kunde vara ett telefonsamtal.

Serumkaliumdata från eller efter datumet för påbörjande av dialys exkluderades

BL= Baslinje; KI=konfidensintervall; D=Day; FU=Follow-up; W=Week.

I gruppen 12 till < 18 år, vid dag 14 och i slutet av behandlingen, var mediandosen ordinerad patiromer 4,2 och 8,4 g/dag, och den genomsnittliga förändringen från baslinjen i serumkalium var -0,50 respektive -1,08 mekv/l. I gruppen 6 till < 12 år, vid dag 14 och vid slutet av behandlingen, var mediandosen ordinerad patiromer 6,0 och 8,0 g/dag och den genomsnittliga förändringen från baslinjen i kalium var -0,14 respektive -0,50 mekv/l. Hos patienter i åldern 12 till 17 år föreföll dos-responsresultaten kvalitativt visa att en högre dos av patiromer var associerad med en större minskning av serumkalium under ett behandlingsintervall. I gruppen 6 till < 12 år var emellertid resultaten av dosfyndet inte avgörande. Ytterligare utvärdering av patiromer hos patienter i åldern 6 till < 12 år krävs således för att fastställa nytta-risk.

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat från studier av Veltassa på barn under 6 år för behandling av hyperkalemi (information om pediatrik användning finns i avsnitt Dosering).

Farmakokinetik

Patiromer verkar genom att binda kalium i mag-tarmkanalen. Därför är serumkoncentrationen inte relevant för dess effekt. På grund av detta läkemedels olöslighets- och icke-absorberande egenskaper kan många klassiska farmakokinetiska studier inte genomföras.

Patiromer utsöndras ungefär 24 till 48 timmar efter intaget, baserat på genomsnittlig gastrointestinal genomgångstid.

Prekliniska uppgifter

I studier med radioaktiv märkning på råttor och hundar togs patiomer inte upp systemiskt, utan utsöndrades i avföringen. Kvantitativa helkroppsanalyser med autoradiografi på råttor visade att radioaktiviteten begränsades till mag-tarmkanalen, utan detekterbara nivåer av radioaktivitet i andra vävnader eller organ.

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Patiomer var inte genotoxiskt i test av återmutation (Ames test), kromosomavvikelsestest eller mikronukleustest på råttor.

Inga karcinogenicitetsstudier har utförts.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Veltassa 1 g pulver till oral suspension

Varje dospåse innehåller 1 g patiomer (som patiomersorbitexkalcium).

Veltassa 8,4 g pulver till oral suspension

Varje dospåse innehåller 8,4 g patiomer (som patiomersorbitexkalcium).

Veltassa 16,8 g pulver till oral suspension

Varje dospåse innehåller 16,8 g patiomer (som patiomersorbitexkalcium).

Veltassa 25,2 g pulver till oral suspension

Varje dospåse innehåller 25,2 g patiomer (som patiomersorbitexkalcium).

Förteckning över hjälpämnen

Xantangummi (för information om sorbitol se avsnitt Varningar och försiktighet)

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Patiomer

Miljörisk: Användning av patiomer har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Det kan inte uteslutas att patiomer är persistent, då data saknas.

Bioackumulering: Det kan inte uteslutas att patiomer kan bioackumuleras, då data saknas.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is based on following data:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100)$$

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

A (kg/year) = total sold amount API in Sweden year 2022, data from IQVIA.

R (%) = removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0 if no data is available.

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref.1)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref.1)

(Note: The factor 10^9 converts the quantity used from kg to μg).

A = 627,732 kg. The total sold amount of patiomer sorbitex calcium in Sweden year 2022, data from IQVIA. (Ref.2)

R = 0

$$\text{PEC} = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot 627,732 \cdot (100 - 0) = 0.086 \mu\text{g/L}$$

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Algae (*Pseudokirchneriella subcapitata*) (guideline eg OECD 201) (Ref.3):

NOEC (Growth Inhibition) = 15 000 $\mu\text{g/L}$

Crustacean (*Daphnia magna*):

Chronic toxicity

NOEC (Reproduction Test) = 3100 $\mu\text{g/L}$ (guideline eg OECD 211) (Ref.3)

Fish (*Pimephales promelas*):

Chronic toxicity

NOEC (Early Life Stage Toxicity) = 50 000 $\mu\text{g/L}$ (guideline eg OECD 210) (Ref. 3)

PNEC ($\mu\text{g/L}$) = Lowest NOEC/10, where 10 is the assessment factor (AF) applied for three long-term results (NOECs) from at least three species (Ref. 1). NOEC for *Daphnia magna* (=3100 $\mu\text{g/L}$) has been used for this calculation since it is the most sensitive of the three tested species.

$$\text{PNEC } (\mu\text{g/L}) = 3100 (\mu\text{g/L}) / 10 = 310 \mu\text{g/L}$$

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

$$0.086 / 310 = 0.000277$$

The PEC/PNEC ratio is below ≤ 0.1 , which justifies the phrase "Use of patiomer has been considered to result in insignificant environmental risk."

Degradation

The potential for persistence of patiromer cannot be excluded, due to lack of data.

Bioaccumulation

The potential for bioaccumulation of patiromer cannot be excluded, due to lack of data.

References

1. ECHA, European Chemicals Agency.
October 2012 Version: 2.1 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_en.htm
2. Data from IQVIA "Consumption assessment in kg for input to environmental classification v1 - updated 2023 (data 2022)".
3. European Medicines Agency, Assessment report, Veltassa, Ecotoxicity/Environmental risk assessment, Page 22-24;
https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/veltassa-epar-public-assessment-report_en
(accessed Sep 23, 2020).

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras och transporteras kylt (2°C – 8°C).

Om läkemedlet förvaras vid rumstemperatur (under 25°C) ska Veltassa användas inom 6 månader efter att det tagits ur kylskåpet.

Oavsett förvaringsförhållande ska Veltassa inte användas efter utgångsdatumet som anges på dospåsen.

Blandningen ska tas inom 1 timme efter beredning av ursprunglig suspension.

Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Pulver till oral suspension.

Benvitt till ljus brunt pulver, med enstaka vita partiklar.

Förpackningsinformation

Pulver till oral suspension 25,2 g Benvitt till ljus brunt pulver, med enstaka vita partiklar.
dospåse (fri prissättning), *tillhandahålls ej*

Pulver till oral suspension 8,4 g Benvitt till ljus brunt pulver, med enstaka vita partiklar.
30 dospåsar dospåse, 2286:85, (F)

Pulver till oral suspension 16,8 g Benvitt till ljus brunt pulver, med enstaka vita partiklar.
30 dospåsar dospåse, 2286:85, (F)

Följande produkter har även paralleldistribuerade förpackningar:

Pulver till oral suspension 8,4 g