

Veltassa



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:

Patiromer

ATC-kod:

V03AE09

Läkemedel från Vifor Pharma omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

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 för vilka behandling med Resonium inte är lämplig.

Texten är baserad på produktresumé: 06 Juni 2019.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt Biverkningar om hur man rapporterar biverkningar.

Indikationer

Veltassa är avsett för behandling av hyperkalemi hos vuxna.

Kontraindikationer

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

Dosering

Dosering

Rekommenderad startdos är 8,4 g patiomer en gång dagligen.

Den dagliga dosen kan justeras i intervall på en vecka eller längre, baserat på serumkaliumnivån och önskat målintervall. Den dagliga dosen kan ökas eller minskas med 8,4 g efter behov för att uppnå önskat målintervall, upp till en maximal daglig dos på 25,2 g. Om serumkalium faller under önskat intervall, ska dosen reduceras eller sättas ut.

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

Det måste gå minst 3 timmar mellan administrering av Veltassa och administrering av andra orala läkemedel (se avsnitt Interaktioner).

Verkan av Veltassa startar 4–7 timmar efter administrering. Det ska inte användas som ersättning för akut behandling av livshotande hyperkalemi.

Dialyspatienter

Det finns begränsade data från användning av Veltassa hos dialyspatienter. Inga särskilda dos- och administreringsriktlinjer användes för dessa patienter i kliniska studier.

Äldre population (≥ 65 år)

Inga särskilda dos- och administreringsriktlinjer rekommenderas för denna population.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för Veltassa hos barn under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Oral användning.

Veltassa ska blandas med vatten och omröras till en suspension med jämn konsistens enligt följande steg: Häll hela dosen i ett glas innehållande cirka 40 ml vatten och rör om. Tillsätt ytterligare cirka 40 ml vatten och blanda suspensionen ordentligt igen. Pulvret kommer inte att lösas upp. Det går även att tillsätta mer vatten till blandningen efter behov för att få önskad konsistens.

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.

Äppeljuice eller tranbärsjuice kan användas istället för vatten för beredning av blandningen. Andra vätskor ska undvikas eftersom de kan innehålla höga mängder kalium.

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.

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

Varningar och försiktighet

Lågt magnesium

I kliniska studier förekom serummagnesiumvärden < 0,58 mmol/l i 9 % av patienter behandlade med patiomer. Minskningen i serummagnesium var i medeltal 0,070 mmol/l eller mindre. Serummagnesium bör övervakas under minst 1 månad efter påbörjad behandling 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 studierna. 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 patienter med rådande eller tidigare allvarliga gastrointestinala besvär före och under behandling.

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.

Nivåer av serumkalium

Serumkalium bör övervakas 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.

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.

Patienter med följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: fruktosintolerans.

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 patienter med risk för hyperkalcemi.

Begränsningar för kliniska data

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 och patienter som får dialysbehandling.

Svår hyperkalemi

Erfarenheten av patienter med serumkaliumkoncentrationer på mer än 6,5 mmol/l är begränsad.

Långtidsexponering

Inga kliniska studier med patiomer har gjorts med längre exponeringstid än ett år.

Interaktioner

Effekten av patiomer på andra läkemedel

Patiomer kan binda vissa oralt samadministrerade läkemedel, vilket skulle kunna minska den gastrointestinala absorptionen av dem. Patiomer kan binda vissa oralt samadministrerade läkemedel, vilket skulle kunna minska den gastrointestinala absorptionen av dem. Eftersom patiomer inte absorberas eller metaboliseras av kroppen, är effekten på funktionen av andra läkemedel begränsad.

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

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.

In vitro-studier har visat potentiell interaktion mellan patiomer och kinidin.

Samtidig administrering av patiomer påverkade dock inte inte biotillgängligheten enligt uppmätt area under kurvan (AUC) för amlodipin, cinakalcet, clopidogrel, furosemid, litium, metoprolol, trimetoprim, verapamil och warfarin.

In vitro-studier har inte visat någon potentiell interaktion mellan patiomer och följande aktiva substanser: allopurinol, amoxicillin, apixaban, acetylsalicylsyra, atorvastatin, cefalexin, digoxin, glipizid, lisinopril, fenytoin, riboflavin, rivaroxaban, spironolakton och valsartan.

Graviditet

Kategori B:1.

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

Grupp I.

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 prövningar var gastrointestinala besvär, där de mest frekvent rapporterade biverkningarna var förstoppning (6,2 %), diarré (3 %), buksmärtor (2,9 %), gasbildning (1,8 %) och hypomagnesemi (5,3 %). De gastrointestinala besvärerna 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 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.

Organsystem	Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)	Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
Metabolism och nutrition	Hypomagnesemi	
Magtarmkanalen	Förstoppning Diarré Buksmärtor Gasbildning	Illamående Kräkningar

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, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Eftersom för höga doser av Veltassa 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.

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 i 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 målintervallet (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: Patiromer behandlingsfas (del A): primärt effektmått

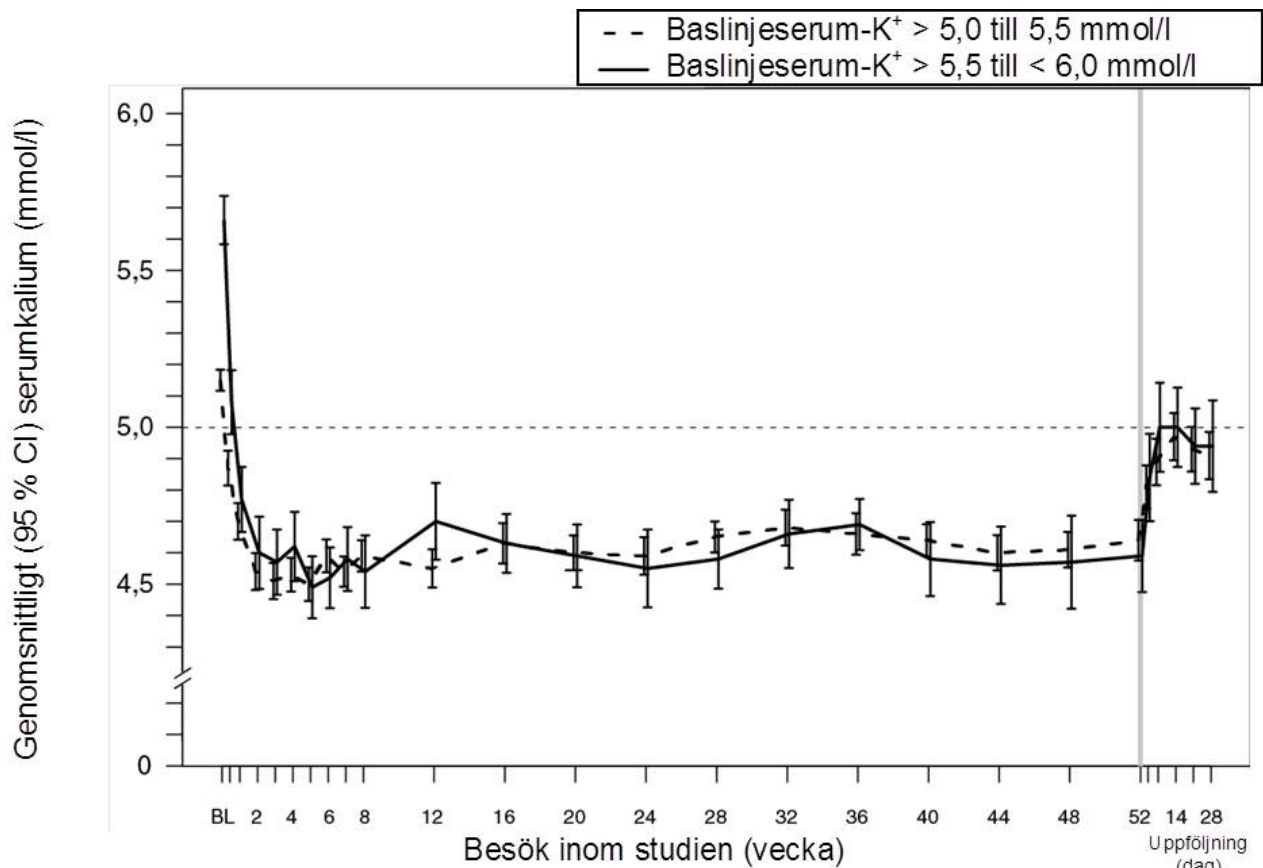
	Baslinjekalium		Total population (n=237)
	5,1 till < 5,5 mmol/l (n=90)	5,5 till < 6,5 mmol/l (n=147)	
	Serumkalium (mmol/l)		
Baslinje, genomsnittlig (SD)	5,31 (0,57)	5,74 (0,40)	5,58 (0,51)
Vecka 4 förändring från baslinje, genomsnitt ± SE (95 % CI)	-0,65 ± 0,05 (-0,74, -0,55)	-1,23 ± 0,04 (-1,31, -1,16)	-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 patiromer eller till att få placebo under 8 veckor för att utvärdera vilken effekt utsättning av patiromer hade på serumkalium. För patienter som randomiserats att få patiromer 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 patiromer ($p < 0,001$).

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

Förmågan hos patiromer 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 patiromer. Effekten av behandling med patiromer 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 patiromer-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 målintervall 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 patiromer 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 patiromer per dag var den genomsnittliga dagliga dosen 20 g under hela studien.



Antal personer:																			
Lägre K ⁺ -stratum:	218	199	192	175	168	161	161	163	158	156	151	148	149	145	131	126			
Högre K ⁺ -stratum:	83	73	70	65	62	62	62	61	53	53	53	52	49	49	48	47			

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 placebogrupper (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 %, $p = 0,022$). Totalt i de kliniska fas 2- och fas 3-studierna, fick 99,4 % av patienterna behandling med RAAS-hämmare vid baslinjen.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för patiomer för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av hyperkalemi (information om pediatrik användning finns under Dosering).

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.

Farmakokinetik

Patiomer 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.

Patiomer 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

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

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

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

Förteckning över hjälpämnen

Xantangummi

Blandbarhet

Ej relevant.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år

Särskilda förvaringsanvisningar

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

Patienter kan förvara Veltassa i temperatur under 25°C i upp till 6 månader.

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

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

Pulver till oral suspension 8,4 g Benvitt till ljusst brunt pulver, med enstaka vita partiklar.

30 dospåsar dospåse, 2953:25, (F)

Pulver till oral suspension 16,8 g Benvitt till ljust brunt pulver, med enstaka vita partiklar.

30 dospåsar dospåse, 2953:25, (F)

Följande produkter har även paralleldistribuerade förpackningar:

Pulver till oral suspension 8,4 g