

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Veltassa 8,4 g polvere per sospensione orale
Veltassa 16,8 g polvere per sospensione orale
Veltassa 25,2 g polvere per sospensione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Veltassa 8,4 g polvere per sospensione orale
Ogni bustina contiene 8,4 g di patiomer (come patiomer calcio sorbitolo).

Veltassa 16,8 g polvere per sospensione orale
Ogni bustina contiene 16,8 g di patiomer (come patiomer calcio sorbitolo).

Veltassa 25,2 g polvere per sospensione orale
Ogni bustina contiene 25,2 g di patiomer (come patiomer calcio sorbitolo).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per sospensione orale.
Polvere di colore da biancastro a marrone chiaro, con sporadiche particelle bianche.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Veltassa è indicato per il trattamento dell'iperkaliemia negli adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose iniziale raccomandata è di 8,4 g di patiomer una volta al giorno.

La dose giornaliera può essere aggiustata ad intervalli di una settimana o di durata maggiore in base al livello sierico di potassio e all'intervallo di riferimento desiderato. La dose giornaliera può essere aumentata o ridotta di 8,4 g, quando necessario, per raggiungere l'intervallo di riferimento desiderato, fino a una dose massima di 25,2 g al giorno. Se il livello sierico del potassio scende sotto l'intervallo desiderato, la dose deve essere ridotta o interrotta.

Se viene dimenticata una dose, tale dose deve essere presa non appena possibile in quello stesso giorno. La dose dimenticata non deve essere presa con la dose successiva.

La somministrazione di Veltassa deve essere eseguita a 3 ore di distanza dall'assunzione di altri medicinali per via orale (vedere paragrafo 4.5).

L'inizio dell'attività di Veltassa si verifica 4 – 7 ore dopo la somministrazione.
Non deve sostituire il trattamento di emergenza in caso di iperkaliemia potenzialmente fatale.

Popolazioni speciali

Popolazione anziana (≥ 65 anni)

Per questa popolazione non sono state raccomandate linee guida speciali per il dosaggio e la somministrazione.

Pazienti in dialisi

Esistono dati limitati sull'uso di Veltassa nei pazienti in dialisi. Negli studi clinici non sono state applicate linee guida speciali per il dosaggio e la somministrazione a questi pazienti.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Veltassa nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono ancora state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Veltassa deve essere miscelato con acqua e mescolato fino a ottenere una sospensione di consistenza omogenea, attenendosi ai seguenti passaggi:

La dose completa deve essere versata in un bicchiere contenente circa 40 mL di acqua, quindi deve essere mescolata. Aggiungere altri 40 mL di acqua circa e mescolare ancora con cura la sospensione. La polvere non si dissolve. Può essere aggiunta altra acqua alla miscela per ottenere la consistenza desiderata.

La miscela deve essere bevuta entro 1 ora dalla sospensione iniziale. Se dopo aver bevuto, rimane della polvere nel bicchiere, aggiungere altra acqua, mescolare la sospensione e berla immediatamente. Questo passaggio può essere ripetuto tutte le volte necessarie per assicurarsi di prendere l'intera dose.

Per preparare la miscela, al posto dell'acqua è possibile utilizzare i liquidi o i cibi morbidi seguenti seguendo gli stessi passaggi precedentemente descritti: succo di mela, succo di mirtillo rosso, succo d'ananas, succo d'arancia, succo d'uva, succo di pera, nettare di albicocca, nettare di pesca, yogurt, latte, addensante (per esempio: amido di mais), salsa di mele, budino alla vaniglia e al cioccolato.

Il contenuto di potassio dei liquidi o cibi morbidi utilizzati per preparare la miscela deve essere tenuto in considerazione come parte delle raccomandazioni nutrizionali sull'assunzione di potassio per ogni singolo paziente.

In genere, l'assunzione di succo di mirtillo rosso dovrebbe essere limitata a quantità moderate (per esempio meno di 400 mL/die) a causa della possibile interazione con altri medicinali

Veltassa può essere preso con o senza cibo. Non deve essere scaldato (per es. con il microonde) o aggiunto a cibi o liquidi caldi. Non deve essere assunto nella sua forma disidratata.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Livelli bassi di magnesio

Negli studi clinici si sono osservati valori sierici di magnesio <1,4 mg/dL (0,58 mmol/L) nel 9% dei pazienti trattati con patiromer. In media le riduzioni del magnesio sierico sono state ≤0,17 mg/dL (0,070 mmol/L). Il magnesio sierico deve essere monitorato per almeno 1 mese dopo l'inizio del trattamento e nei pazienti che presentano livelli bassi di magnesio sierico si deve prendere in considerazione l'integrazione di magnesio.

Patologie gastrointestinali

Negli studi clinici non erano inclusi pazienti con anamnesi di occlusione intestinale o intervento gastrointestinale di chirurgia maggiore, patologie gastrointestinali severe o disturbo della deglutizione. Ischemia gastrointestinale, necrosi e/o perforazione intestinale sono state riportate con l'assunzione di altri leganti del potassio. Per i pazienti con patologie gastrointestinali severe correnti o pregresse si devono valutare con attenzione i benefici e i rischi della somministrazione di patiomer prima e durante il trattamento.

Interruzione dell'assunzione di patiomer

Quando si interrompe l'assunzione di patiomer, possono aumentare i livelli sierici di potassio, soprattutto se si continua il trattamento con un inibitore del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS). Ai pazienti si deve spiegare di non interrompere la terapia senza aver consultato il medico. Gli aumenti dei livelli sierici di potassio si possono verificare già a 2 giorni dall'ultima dose di patiomer.

Livelli sierici di potassio

Il potassio sierico deve essere monitorato quando clinicamente indicato, compreso dopo modifiche fatte ai prodotti medicinali che influiscono sulla concentrazione sierica del potassio (per es. inibitori RAAS o diuretici) e dopo la titolazione della dose di patiomer.

Limitazioni dei dati clinici

Pazienti con nefropatia allo stadio terminale (ESRD)

Patiomer è stato studiato solo in un numero limitato di pazienti con velocità di filtrazione glomerulare stimata (eGFR) <15 mL/min/1,73 m² e di pazienti in dialisi.

Iperkaliemia severa

Esiste un'esperienza limitata su pazienti con concentrazioni sieriche di potassio maggiori di 6,5 mmol/L.

Esposizione a lungo termine

Le sperimentazioni cliniche su patiomer non includevano esposizioni superiori a un anno.

Informazioni sul sorbitolo

Veltassa contiene sorbitolo come parte del complesso controionico. Il contenuto di sorbitolo è di circa 4 g (10,4 kcal) per 8,4 g di patiomer.

Ai pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio (HFI) non deve essere somministrato questo medicinale.

Informazioni sul calcio

Veltassa contiene calcio come parte del complesso controionico. Il calcio viene parzialmente rilasciato e in parte assorbito (vedere paragrafo 5.1). Per i pazienti a rischio di ipercalcemia si devono valutare con attenzione i benefici e i rischi della somministrazione di questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetto del patiomer su altri medicinali

Patiomer è in grado di legarsi ad alcuni medicinali somministrati contemporaneamente per via orale, potendo ridurre il loro assorbimento gastrointestinale. Negli studi d'interazione farmaco-farmaco condotti, non è stata osservata un incremento di biodisponibilità dei farmaci somministrati

contemporaneamente. Poiché patiromer non viene assorbito o metabolizzato dal corpo, gli effetti sul funzionamento di altri medicinali sono limitati.

Come misura precauzionale e in base ai dati riepilogati di seguito, patiromer deve essere pertanto somministrato ad almeno 3 ore di distanza da altri medicinali orali.

Studi *in vivo*:

La co-somministrazione di patiromer non influisce sulla biodisponibilità, misurata dall'area sotto la curva (Area Under the Curve, AUC) di amlodipina, cinacalcet, clopidogrel, furosemide, litio, metoprololo, trimetoprim, verapamil e warfarin. Per questi medicinali non è necessaria alcuna separazione.

La co-somministrazione di patiromer ha mostrato una ridotta biodisponibilità di ciprofloxacina, levotiroxina e metformina. Tuttavia, non si sono osservate interazioni quando patiromer e questi medicinali sono stati presi a 3 ore di distanza.

Studi *in vitro*:

Studi *in vitro* non hanno mostrato una possibile interazione di patiromer con i seguenti principi attivi: allopurinolo, amoxicillina, apixaban, acido acetilsalicilico, atorvastatina, azilsartan, benazepril, bumetanide, canagliflozin, candesartan, captopril, cefalexina, dapagliflozin, digossina, empagliflozin, enalapril, eplerenone, finerenone, fosinopril, glipizide, irbesartan, lisinopril, losartan, olmesartan, perindopril, fenitoina, quinapril, ramipril, riboflavina, rivaroxaban, sacubitril, sevelamer, spironolattone, tacrolimus, torasemide, trandolapril e valsartan.

Studi *in vitro* hanno mostrato una possibile interazione di patiromer con bisoprololo, carvedilolo, micofenolato mofetile, nebivololo, chinidina e telmisartan.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non esistono dati sull'uso di patiromer nelle donne in gravidanza.

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di patiromer durante la gravidanza.

Allattamento

Non si ritiene che patiromer possa causare effetti su neonati/lattanti, dal momento che l'esposizione sistemica a patiromer per le donne che allattano è trascurabile. Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con patiromer tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non esistono dati sull'effetto di patiromer sulla fertilità nell'uomo. Gli studi sugli animali non indicano alcun effetto sulla funzionalità riproduttiva e sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Patiromer non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La maggior parte delle reazioni avverse (Adverse Reaction, AR) segnalate nelle sperimentazioni sono state patologie gastrointestinali, tra di esse le AR segnalate più frequentemente erano stipsi (6,2%), diarrea (3%), dolore addominale (2,9%), flatulenza (1,8%) e ipomagnesiemia (5,3%). Le reazioni delle patologie gastrointestinali in genere sono state di natura da lieve a moderata, non sono sembrate correlate alla dose, generalmente si sono risolte spontaneamente o con trattamento e nessuna è stata segnalata come grave. L'ipomagnesiemia era da lieve a moderata e nessun paziente ha sviluppato un livello sierico di magnesio <1 mg/dL (0,4 mmol/L).

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono elencate sotto in base alla classificazione per sistemi e organi e alla frequenza. Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$) e non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun gruppo di frequenza gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Comune	Non comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipomagnesiemia	
Patologie gastrointestinali	Stipsi Diarrea Dolore addominale Flatulenza	Nausea Vomito

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Dosi eccessive di Veltassa possono provocare ipokaliemia, pertanto si devono monitorare i livelli sierici di potassio. Il patiomer viene escreto dopo circa 24 – 48 ore in base al tempo di transito gastrointestinale medio. Se si ritiene necessario un intervento medico, possono essere prese in considerazione misure appropriate per ripristinare i livelli sierici di potassio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci per il trattamento di iperkaliemia e iperfosfatemia, codice ATC: V03AE09

Meccanismo d'azione

Patiomer è un polimero a scambio cationico non assorbito, che contiene un complesso calcio-sorbitolo come controione.

Patiromer aumenta l'escrezione fecale di potassio mediante il legame al potassio nel lume del tratto gastrointestinale. Il legame al potassio riduce la concentrazione del potassio libero nel lume gastrointestinale portando a una diminuzione dei livelli sierici di potassio.

Effetti farmacodinamici

In soggetti adulti sani patiromer ha causato un aumento dose-dipendente dell'escrezione fecale di potassio e una corrispondente riduzione dell'escrezione urinaria di potassio senza alcuna variazione della concentrazione sierica di potassio. La somministrazione di 25,2 g di patiromer, una volta al giorno per 6 giorni, ha provocato un aumento medio dell'escrezione fecale di potassio di 1.283 mg/die e una riduzione media dell'escrezione urinaria di potassio di 1.438 mg/die. L'escrezione urinaria giornaliera di calcio rispetto al baseline è aumentata di 53 mg/die.

In uno studio in aperto che valutava il momento di inizio dell'attività farmacologica, si è osservata una riduzione statisticamente significativa dei livelli di potassio sierico in pazienti con iperkaliemia a 7 ore dalla prima dose. Dopo l'interruzione dell'assunzione di patiromer, i livelli di potassio rimanevano stabili per 24 ore dopo l'ultima dose, infine aumentavano di nuovo durante un periodo di osservazione di 4 giorni.

Efficacia e sicurezza clinica

La sicurezza e l'efficacia di patiromer sono state dimostrate in uno studio diviso in due parti, randomizzato, in singolo cieco sugli effetti della sospensione che valutava questo trattamento in pazienti con iperkaliemia e malattia renale cronica (CKD) a dosi stabili di almeno un inibitore RAAS [cioè, inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACEI), bloccante del recettore dell'angiotensina II (ARB) o antagonista dell'aldosterone (AA)].

Nella parte A, 243 pazienti sono stati trattati con patiromer per 4 settimane. Pazienti con un livello sierico iniziale di potassio che variava da 5,1 mEq/L a <5,5 mEq/L (mmol/L) ricevevano una dose iniziale di patiromer di 8,4 g di patiromer al giorno (come dose divisa) e i pazienti con un livello sierico iniziale di potassio che variava da 5,5 mEq/L a <6,5 mEq/L ricevevano una dose iniziale di 16,8 g di patiromer al giorno (come dose divisa). La dose era titolata, secondo necessità, in base ai livelli sierici di potassio, valutati a partire dal giorno 3 e poi nelle visite settimanali fino alla conclusione del periodo di trattamento di 4 settimane, allo scopo di mantenere il livello sierico di potassio nell'intervallo di riferimento (da 3,8 mEq/L a <5,1 mEq/L). Le dosi medie giornaliere di patiromer erano 13 g e 21 g in pazienti con livelli di potassio sierico che variavano da 5,1 a <5,5 mEq/L e da 5,5 a <6,5 mEq/L, rispettivamente.

L'età media dei pazienti era 64 anni (il 54% con età pari o superiore a 65 anni e il 17% con età pari o superiore a 75 anni), il 58% uomini e il 98% caucasici. Circa il 97% dei pazienti soffriva di ipertensione, il 57% aveva il diabete di tipo 2 e il 42% insufficienza cardiaca.

I livelli sierici medi di potassio e la variazione del potassio sierico dal baseline alla settimana 4 della parte A sono mostrati nella Tabella 1. Per l'outcome secondario della parte A il 76% (IC al 95%: 70%, 81%) dei pazienti aveva un livello sierico di potassio all'interno dell'intervallo di riferimento che variava da 3,8 mEq/L a <5,1 mEq/L alla settimana 4 della parte A.

Tabella 1: Fase di trattamento con patiomer (parte A): endpoint primario

	Potassio iniziale		Popolazione totale (n=237)
	da 5,1 a <5,5 mEq/L (n=90)	da 5,5 a <6,5 mEq/L (n=147)	
	Potassio sierico (mEq/L)		
Baseline, media (SD)	5,31 (0,57)	5,74 (0,40)	5,58 (0,51)
Variazione dal baseline alla settimana 4, media ± ES (IC al 95%)	-0,65 ± 0,05 (-0,74, -0,55)	-1,23 ± 0,04 (-1,31, -1,16)	-1,01 ± 0,03 (-1,07, -0,95)
valore <i>p</i>			< 0,001

Nella parte B, 107 pazienti con un livello sierico di potassio al baseline della parte A che variava da 5,5 mEq/L a <6,5 mEq/L e un livello di potassio sierico nell'intervallo di riferimento (da 3,8 mEq/L a <5,1 mEq/L) alla settimana 4 della parte A e che ricevevano ancora il trattamento con un inibitore RAAS sono stati randomizzati a continuare il trattamento con patiomer o a ricevere il placebo per 8 settimane per valutare l'effetto della sospensione di patiomer sul livello sierico di potassio. Per i pazienti randomizzati a patiomer la dose giornaliera media era 21 g all'inizio della parte B e durante la parte B.

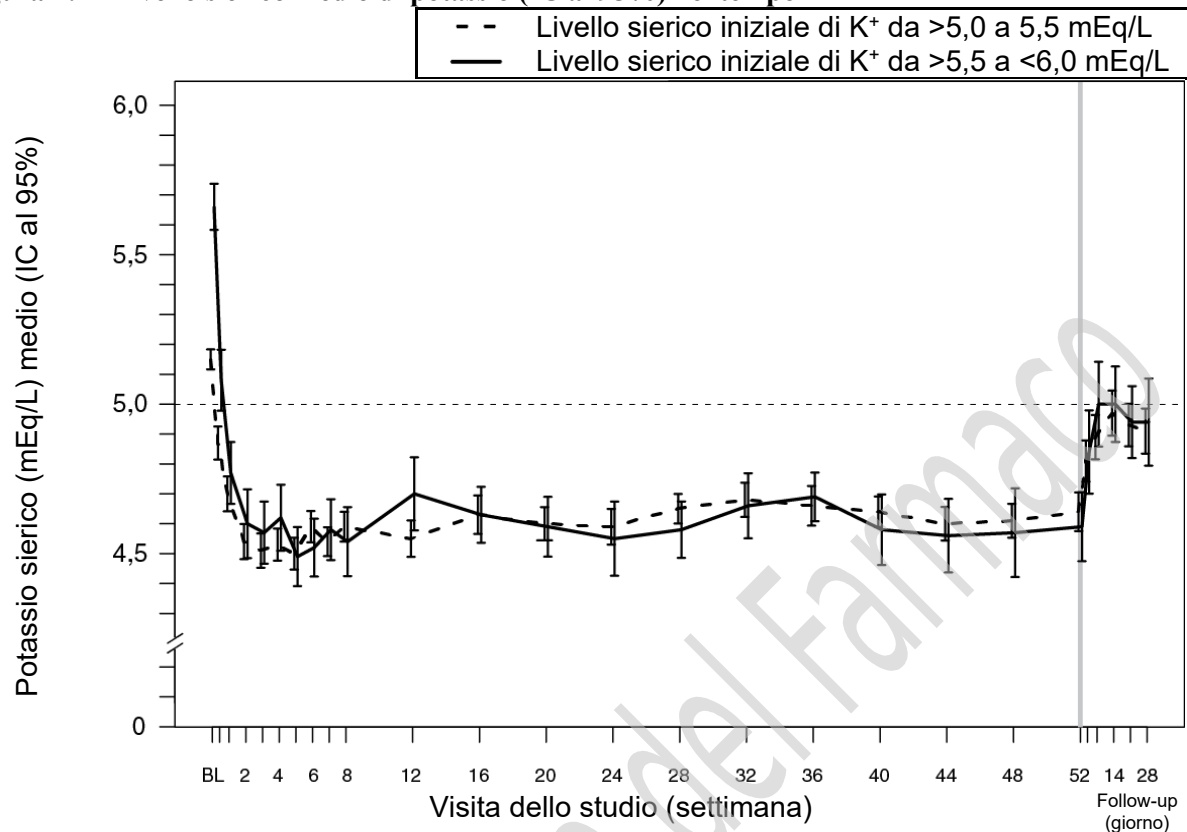
L'endpoint primario della parte B era la variazione dei livelli sierici di potassio dal baseline alla prima visita in cui il livello sierico di potassio del paziente per la prima volta era al di fuori dell'intervallo che variava da 3,8 a <5,5 mEq/L o alla settimana 4 della parte B, se il livello sierico di potassio del paziente rimaneva nell'intervallo. Nella parte B il livello sierico di potassio nei pazienti trattati con placebo aumentava significativamente, rispetto ai pazienti che continuavano il trattamento con patiomer ($p < 0,001$).

Più pazienti trattati con placebo [91% (IC al 95%: 83%, 99%)] sviluppavano un livello sierico di potassio $\geq 5,1$ mEq/L in qualsiasi momento durante la parte B rispetto ai pazienti trattati con patiomer [43% (IC al 95%: 30%, 56%)], $p < 0,001$. Più pazienti trattati con placebo [60% (CI al 95%: 47%, 74%)] sviluppavano un livello sierico di potassio $\geq 5,5$ mEq/L in qualsiasi momento durante la parte B rispetto ai pazienti trattati con patiomer [15% (IC al 95%: 6%, 24%)], $p < 0,001$.

Nella parte B è stata anche valutata la potenzialità di patiomer di consentire il trattamento concomitante con l'inibitore RAAS: il 52% dei soggetti che ricevevano placebo ha interrotto il trattamento con l'inibitore RAAS a causa di iperkaliemia ricorrente rispetto al 5% dei pazienti trattati con patiomer.

In uno studio in aperto è stato valutato l'effetto del trattamento di patiomer per un massimo di 52 settimane su 304 pazienti con iperkaliemia, CKD e diabete di tipo 2 in terapia con dosi stabili di un inibitore RAAS. L'età media dei pazienti era 66 anni (il 59,9% con età pari o superiore a 65 anni e il 19,7% con età pari o superiore a 75 anni), il 63% dei pazienti erano uomini e tutti erano caucasici. La diminuzione dei livelli sierici di potassio con il trattamento con patiomer è stata mantenuta per 1 anno di trattamento cronico, come mostrato nella Figura 1, con una bassa incidenza di ipokaliemia (2,3%) e la maggiorparte dei soggetti (97,7%) raggiungeva e manteneva livelli sierici di potassio target (complessivamente durante il periodo di mantenimento il livello sierico di potassio rientrava nell'intervallo di riferimento per circa l'80% del tempo). In pazienti con livello sierico iniziale di potassio da >5,0 a 5,5 mEq/L che ricevevano una dose iniziale di 8,4 g di patiomer al giorno, la dose giornaliera media era 14 g; in pazienti con livello sierico iniziale di potassio da >5,5 a <6,0 mEq/L che ricevevano una dose iniziale di 16,8 g di patiomer al giorno, la dose giornaliera media era 20 g durante l'intero studio.

Figura 1: Livello sierico medio di potassio (IC al 95%) nel tempo



Numero di soggetti:																			
Strato più basso di K ⁺ :	218	199	192	175	168	161	161	163	158	156	151	148	149	145	131	126			
Strato più alto di K ⁺ :	83	73	70	65	62	62	62	61	53	53	53	52	49	49	48	47			

La capacità di patiromer di consentire il trattamento concomitante con spironolattone è stata studiata in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo in pazienti con insufficienza cardiaca, idonei clinicamente a ricevere AA. I pazienti iniziavano il trattamento con spironolattone a 25 mg/die contemporaneamente al loro trattamento randomizzato (patiromer 12,6 g due volte al giorno o placebo) e la dose era aumentata fino a 50 mg/die dopo il giorno 14, se la concentrazione sierica di potassio era $>3,5$ e $\leq 5,1$ mEq/L. Dei 105 pazienti randomizzati a ricevere il trattamento dello studio (patiromer 56; placebo 49), con età media 68,3 anni, il 60,6% era composto da uomini, il 97,1% era caucasico e l'eGFR media era 81,3 mL/min. I valori medi del potassio sierico al basale erano 4,71 mEq/L per patiromer e 4,68 mEq/L per placebo.

L'endpoint primario di efficacia, modifica del potassio sierico dal basale alla conclusione del periodo di trattamento di 28 giorni, era significativamente inferiore ($p < 0,001$) nel gruppo patiromer (LS media [SEM]: $-0,21$ [0,07] mEq/L) rispetto al gruppo placebo (LS media [SEM]: $+0,23$ [0,07] mEq/L). Inoltre nel gruppo patiromer vi era un numero inferiore di pazienti con valori sierici di potassio $>5,5$ mEq/L (7,3% vs 24,5%; $p=0,027$) e un numero maggiore di pazienti trattati con spironolattone 50 mg/die (90,9% versus 73,5%, $p=0,022$).

La capacità di patiromer di consentire il trattamento concomitante con spironolattone in pazienti con ipertensione resistente e malattia renale cronica (CKD) è stata ulteriormente investigata in uno studio randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo per 12 settimane. I pazienti normokaliemici hanno iniziato lo spironolattone a 25 mg una volta al giorno insieme al loro trattamento randomizzato (patiromer 8,4 g una volta al giorno o placebo). Il patiromer/placebo è stato aumentato settimanalmente (fino a 25,2 g una volta al giorno) per mantenere il livello sierico di potassio $\geq 4,0$ mEq/L e $\leq 5,1$ mEq/L. Alla settimana 3 o successivamente, la dose di spironolattone è stata aumentata a 50 mg una volta al giorno per i soggetti con pressione sanguigna sistolica ≥ 120 mmHg e valori sierici di potassio $\leq 5,1$ mEq/L.

Dei 295 pazienti randomizzati che hanno ricevuto il trattamento dello studio (patiromer 147; placebo 148), con età media di 68,1 anni, il 51,9% era composto da uomini, il 98,3% era caucasico e l'eGFR media era 35,73 mL/min/1,73 m². Alla randomizzazione, i valori medi del potassio sierico al basale erano 4,74 mEq/L per il patiromer e 4,69 mEq/L per placebo. L'endpoint primario di efficacia, la percentuale di soggetti rimasti in terapia con spironolattone alla Settimana 12, era significativamente più elevata ($p < 0,0001$) nel gruppo patiromer (85,7%) rispetto al gruppo placebo (66,2%). Un numero significativamente maggiore di pazienti aveva ricevuto spironolattone 50 mg/die (69,4% vs. 51,4%).

Nel complesso, i pazienti del gruppo patiromer sono rimasti in terapia con spironolattone 7,1 giorni in più (95% CI 2,2–12,0; $p = 0,0045$) rispetto al gruppo placebo e hanno ricevuto dosi cumulative di spironolattone significativamente più elevate (2942,3 (SE 80,1) mg vs 2580,7 (SE 95,8) mg, $p = 0,0021$).

Inoltre nel gruppo patiromer vi era un numero significativamente inferiore di pazienti con valori sierici di potassio $\geq 5,5$ mEq/L (35,4% vs. 64,2%, $p < 0,001$).

Alla Settimana 12, la pressione sistolica media era diminuita di 11,0 mmHg (DS 15,34) nel gruppo spironolattone + placebo e di 11,3 mmHg (DS 14,11) nel gruppo spironolattone + patiromer. Queste diminuzioni rispetto al basale erano statisticamente significative all'interno di ciascun gruppo di trattamento ($p < 0,0001$), ma non statisticamente significative tra i gruppi.

Nel complesso, negli studi clinici di fase 2 e 3 il 99,5% dei pazienti stava ricevendo una terapia con inibitori RAAS al baseline, l'87,0% aveva CKD con eGFR < 60 mL/min/1,73 m², il 65,6% aveva diabete mellito e il 47,5% aveva insufficienza cardiaca.

Effetto del cibo

In uno studio in aperto, 114 pazienti con iperkaliemia sono stati randomizzati a patiromer una volta al giorno con cibo o senza cibo. Il potassio sierico alla fine del trattamento, il cambiamento rispetto al baseline nel potassio sierico e la dose media di patiromer erano simili tra i gruppi.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati di studi con patiromer nel trattamento dell'iperkaliemia in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Patiromer agisce legando il potassio nel tratto gastrointestinale, quindi la concentrazione sierica non è importante per la sua efficacia. A causa delle caratteristiche di insolubilità e di non assorbimento di questo medicinale, non possono essere condotti molti studi farmacocinetici classici.

Patiromer viene escreto dopo circa 24 – 48 ore dall'assunzione in base al tempo di transito gastrointestinale medio.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi con radiomarcatori su ratti e cani patiromer non era assorbito a livello sistemico ed era escreto nelle feci. L'analisi mediante autoradiografia quantitativa a corpo intero dimostrava che la radioattività era limitata al tratto gastrointestinale, senza livelli rilevabili di radioattività in altri tessuti o organi.

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

Patiromer non ha mostrato genotossicità nel test delle mutazioni revertanti (test di Ames), nei test delle aberrazioni cromosomiche e dei micronuclei del ratto.

Non sono stati effettuati studi sulla carcinogenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Gomma xantano

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare e trasportare in frigorifero (2°C – 8°C).

Se conservato a temperatura ambiente (inferiore a 25°C) Veltassa deve essere utilizzato entro 6 mesi da quando è stato tolto dal frigorifero.

In qualsiasi condizione di conservazione Veltassa non deve essere usato dopo la data di scadenza stampata sulla bustina.

La miscela deve essere bevuta entro 1 ora dalla sospensione iniziale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Veltassa 8,4 g polvere per sospensione orale

8,4 g di patiomer, sotto forma di polvere in bustine composte da cinque strati: polietilene, alluminio, polietilene, poliestere e carta.

Confezioni: scatole da 30, 60 o 90 bustine e multipack contenenti 3 scatole, ciascuna da 30 bustine.

Veltassa 16,8 g polvere per sospensione orale

16,8 g di patiomer, sotto forma di polvere in bustine composte da cinque strati: polietilene, alluminio, polietilene, poliestere e carta.

Confezioni: scatole da 30, 60 o 90 bustine.

Veltassa 25,2 g polvere per sospensione orale

25,2 g di patiomer, sotto forma di polvere in bustine composte da cinque strati: polietilene, alluminio, polietilene, poliestere e carta.

Confezioni: scatole da 30, 60 o 90 bustine.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France
100–101 Terrasse Boieldieu
Tour Franklin La Défense 8
92042 Paris La Défense Cedex
Francia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1179/001
EU/1/17/1179/002
EU/1/17/1179/003
EU/1/17/1179/004
EU/1/17/1179/005
EU/1/17/1179/006
EU/1/17/1179/007
EU/1/17/1179/008
EU/1/17/1179/009
EU/1/17/1179/010

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 Luglio 2017
Data dell'ultimo rinnovo: 24 marzo 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Vifor France
100–101 Terrasse Boieldieu
Tour Franklin La Défense 8
92042 Paris La Défense Cedex
Francia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).