

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

PrVELTASSA^{MD}

Poudre de patiomer pour suspension orale

Poudre pour suspension, 8,4 g, 16,8 g ou 25,2 g de patiomer (sous forme de calcium de sorbitex de patiomer), voie orale

Chélateur de potassium (code ATC : V03AE09)

Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma Ltd.
Rechenstrasse 37, 9014 St. Gallen
Suisse

Importé et distribué par :
Otsuka Canada Pharmaceutical Inc.
Saint-Laurent, Québec, H4S 2C9

Date de l'autorisation initiale :
03 OCT 2018

Date de révision :
05 AVR 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 280775

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques	09/2023
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	04/2024
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.3 Reconstitution	09/2023
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.4 Administration	09/2023
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.4 Personnes âgées	04/2024

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Pédiatrie.....	4
1.2 Gériatrie.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques.....	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	4
4.3 Reconstitution.....	5
4.4 Administration.....	5
4.5 Dose oubliée.....	5
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
7.1 Populations particulières.....	8
7.1.1 Femmes enceintes.....	8
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	8
7.1.3 Enfants et adolescents.....	8
7.1.4 Personnes âgées.....	8
8 EFFETS INDÉSIRABLES	8

8.1	Aperçu des effets indésirables	8
8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques	8
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques ...	10
8.4	Résultats anormaux aux examens de laboratoire: données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	11
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation.....	11
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	11
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	11
9.4	Interactions médicament-médicament	11
9.5	Interactions médicament-aliment	16
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	16
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire	16
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	16
10.1	Mode d'action.....	16
10.2	Pharmacodynamie	17
10.3	Pharmacocinétique	18
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....	18
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	18
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	19
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	19
14	ÉTUDES CLINIQUES	20
14.1	Études cliniques par indication.....	20
	Traitement de l'hyperkaliémie	20
15	MICROBIOLOGIE.....	25
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	25
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S	27

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

VELTASSA (patiromer sous forme de calcium de sorbitex de patiromer) est indiqué pour :

- le traitement de l'hyperkaliémie chez les adultes atteints de néphropathie chronique (DFGE égal ou supérieur à 15 mL/min/1,73 m²).

1.1 Pédiatrie

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Gériatrie

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les études cliniques et l'expérience permettent de croire que l'administration du produit à des patients gériatriques n'est pas associée à des différences significatives d'innocuité ou d'efficacité.

2 CONTRE-INDICATIONS

VELTASSA est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients contenus dans la formulation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à un composant du conditionnement. Pour obtenir une liste complète, voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

Les patients atteints de la maladie héréditaire rare d'intolérance au fructose.

- Sorbitol : VELTASSA contient environ 11 g de sorbitol par dose quotidienne maximale recommandée.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Le délai d'action de VELTASSA est de quatre à sept heures après son administration. VELTASSA ne devrait pas remplacer un traitement d'urgence en cas d'hyperkaliémie mettant la vie en danger causée par son délai d'action.
- De façon générale, trois heures devraient s'écouler entre l'administration de VELTASSA et l'administration par voie orale de tout autre produit médicinal. Certains produits médicinaux n'ont cependant pas besoin d'être administrés séparément de VELTASSA (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).
- Il faut surveiller le potassium sérique et ajuster la dose de VELTASSA selon la plage cible (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#)) ou après des modifications apportées aux produits médicinaux qui influencent les concentrations sériques de potassium (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Les données concernant l'utilisation de VELTASSA chez les patients sous dialyse sont limitées. Aucune dose spéciale ni directive d'administration n'a été appliquée à ces patients lors des études cliniques.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose de départ recommandée est de 8,4 g de VELTASSA une fois par jour.

La dose quotidienne peut être ajustée par intervalle d'une semaine ou plus, selon les concentrations sériques de potassium et la plage cible. La dose quotidienne peut être augmentée ou diminuée par paliers de 8,4 g afin d'atteindre la plage cible, jusqu'à concurrence d'une dose maximale de 25,2 g administrée une fois par jour. Plusieurs sachets peuvent être utilisés pour obtenir la dose requise. Si le potassium sérique baisse sous la plage cible, la dose devrait être réduite ou interrompue.

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pédiatrique. Voir [7.1.3 Enfants et adolescents](#).

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les patients âgés doivent suivre le schéma d'ajustement posologique présenté à la section [4.2](#). Aucun autre ajustement posologique n'est requis chez les patients âgés. Voir [7.1.4 Personnes âgées](#).

4.3 Reconstitution

VELTASSA doit être combiné à de l'eau et mélangé jusqu'à l'obtention d'une suspension de consistance uniforme, selon les étapes suivantes :

- La dose complète doit être versée dans un verre contenant environ 40 mL d'eau, puis mélangée.
- Il faut ensuite ajouter encore 40 mL d'eau et bien mélanger la suspension. La poudre ne se dissoudra pas.
- Au besoin, plus d'eau peut être ajoutée au mélange jusqu'à l'obtention de la consistance souhaitée.
- Le mélange doit être administré dans l'heure suivant la suspension initiale.
- S'il reste de la poudre dans le verre après l'administration, il faut ajouter plus d'eau, mélanger la suspension et la boire immédiatement. Cette étape peut être répétée au besoin pour que toute la dose soit administrée.

Il est aussi possible de remplacer l'eau par les liquides ou aliments mous suivants, pour la préparation du mélange selon les directives ci-dessus : jus de pomme, de canneberge, d'ananas, d'orange, de raisin ou de poire, nectar d'abricot ou de pêche, yogourt, lait, épaississant (féculé de maïs, par exemple) dans un liquide ou un aliment mou, compote de pommes, pouding à la vanille ou au chocolat.

La quantité de potassium contenu dans les liquides ou aliments mous utilisés pour préparer le mélange doit être prise en compte pour chaque patient conformément aux recommandations alimentaires concernant l'apport en potassium.

4.4 Administration

Utilisation par voie orale. VELTASSA doit être en suspension dans un liquide ou mélangé à un aliment mou avant son administration (voir [4.3 Reconstitution](#)). VELTASSA peut être pris avec ou sans nourriture. Il ne doit pas être chauffé (p. ex. mis au micro-ondes) ni ajouté à des aliments ou à des liquides chauds. Il ne doit pas être pris sous forme sèche.

4.5 Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose, celle-ci doit être prise le plus tôt possible le jour même. La dose oubliée ne doit pas être prise avec la dose suivante.

5 SURDOSAGE

Comme des doses excessives de VELTASSA peuvent causer une hypokaliémie, les concentrations sériques de potassium doivent être surveillées. Le patiromer est excrété après un délai de 24 à 48 heures, selon le transit gastro-intestinal moyen. S'il est déterminé qu'une intervention médicale est requise, des mesures appropriées peuvent être envisagées pour restaurer le potassium sérique. Les doses de VELTASSA excédant 50,4 g de patiromer par jour n'ont pas été testées.

Pour le traitement d'une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Voie Orale	Poudre pour suspension Sachets contenant 8,4 g, 16,8 g ou 25,2 g de patiromer (sous forme de calcium de sorbitex de patiromer)	Gomme xanthane

VELTASSA contient du sorbitol et du calcium dans sa substance médicamenteuse. VELTASSA est offert en sachets de 80 x 130 mm contenant 8,4 g de poudre pour suspension orale. VELTASSA est offert en sachets de 90 x 165 mm contenant 16,8 g et 25,2 g de poudre pour suspension orale. VELTASSA est fourni dans des boîtes de 30 sachets. VELTASSA est aussi fourni dans des boîtes de 4 sachets contenant 8,4 g de poudre pour suspension orale.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Les expériences d'essais cliniques sont limitées chez les patients dont les concentrations sériques de potassium sont supérieures à 6,5 mmol/L.

Conduite de véhicules et utilisation de machinerie

VELTASSA n'affecte pas la capacité de conduire un véhicule motorisé ni d'utiliser de la machinerie.

Gastro-intestinal

Les patients ayant déjà souffert d'une occlusion intestinale, de troubles gastro-intestinaux graves ou de problèmes de déglutition ou ayant déjà subi une opération gastro-intestinale n'ont pas été inclus dans les études cliniques. Des ischémies intestinales, des nécroses intestinales et/ou des perforations gastro-intestinales ont été signalées avec d'autres chélateurs de potassium. Les avantages et les risques de l'administration de VELTASSA doivent être évalués soigneusement pour les patients souffrant ou ayant déjà souffert de troubles gastro-intestinaux graves avant et pendant le traitement.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Aucune donnée n'est disponible concernant les patients présentant une insuffisance hépatique.

Surveillance et tests de laboratoire

Concentrations sériques de potassium et possibilités d'hypokaliémie

Le potassium sérique doit être surveillé si le tableau clinique le justifie, y compris après des modifications apportées aux produits médicinaux qui influencent les concentrations sériques de potassium (p. ex., inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone [ISRAA] ou diurétiques) et après le titrage de la dose de VELTASSA.

VELTASSA se lie au potassium dans le tractus gastro-intestinal, ce qui peut causer une hypokaliémie. Dans les données sur l'innocuité recueillies lors de quatre essais cliniques, des valeurs de magnésium sérique inférieures à 3,5 mmol/L ont été observées chez 5 % des patients traités avec VELTASSA (les taux étaient plus bas pour les études avec un dosage individualisé), et la concentration sérique de magnésium n'a baissé sous 3,0 mmol/L chez aucun patient. Il faut diminuer la dose de VELTASSA ou interrompre son administration si la concentration sérique de potassium diminue sous 3,5 mmol/L ou la plage cible.

Possibilités d'hyperkaliémie lors de l'arrêt

À l'arrêt de VELTASSA, il se peut que les concentrations sériques de potassium augmentent, surtout si le traitement aux inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (ISRAA) est poursuivi. Les patients ne doivent pas cesser le traitement sans consulter leur médecin. Des augmentations du potassium sérique peuvent survenir dès deux jours après la dernière dose de VELTASSA.

Hypomagnésémie

VELTASSA se lie au magnésium dans le tractus gastro-intestinal, ce qui peut causer une hypomagnésémie. Dans les données sur l'innocuité recueillies lors de quatre essais cliniques, des valeurs de magnésium sérique inférieures à 0,58 mmol/L ont été observées chez 9 % des patients traités avec VELTASSA, et la concentration sérique de magnésium n'a baissé sous 0,4 mmol/L chez aucun patient. Les baisses moyennes de magnésium sérique étaient de 0,070 mmol/L ou moins. Le magnésium sérique devrait être surveillé pendant au moins un mois après le début du traitement, et la supplémentation en magnésium devrait être envisagée chez les patients dont les concentrations sériques de magnésium baissent.

Concentration de calcium

VELTASSA contient du calcium dans le complexe de contre-ions. Le calcium est partiellement libéré, et une partie est absorbée (voir [10.2 Pharmacodynamie](#)). Les avantages et les risques de l'administration de VELTASSA doivent être évalués soigneusement pour les patients susceptibles de développer une hypercalcémie. Une supplémentation de calcium n'est pas recommandée pour les patients prenant VELTASSA.

Rénal

L'innocuité et l'efficacité de VELTASSA ont été prouvées chez les patients hyperkaliémiques, dont 93 % souffraient de néphropathie chronique. VELTASSA a été étudié seulement chez un nombre limité de patients souffrant d'insuffisance rénale chronique au stade ultime (IRSU) avec un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGE) inférieur à 15 mL/min/1,73 m² et de patients sous dialyse.

Santé reproductive : risques pour les hommes et les femmes

- **Fertilité**

Il n'existe aucune donnée concernant les effets de VELTASSA sur la fertilité chez les humains. Les études à court terme chez l'animal n'ont démontré aucun effet sur la fonction reproductrice ou la fertilité (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude spécifique et contrôlée sur le patiromer n'a été menée chez les femmes enceintes. Même si l'exposition systémique à VELTASSA est négligeable, les effets nocifs potentiels du médicament sur le fœtus sont inconnus. Un des effets connus de VELTASSA est qu'il influe sur les concentrations sériques d'électrolytes (dont le potassium, le magnésium et potentiellement le calcium) et pourrait interagir avec l'absorption de vitamines (dont la thiamine; voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). Cela pourrait nuire au développement du fœtus. Les données des études chez l'animal ne permettent pas de déterminer de manière concluante l'absence d'effets sur la santé du fœtus (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). L'utilisation de VELTASSA pendant la grossesse n'est donc pas recommandée.

7.1.2 Femmes qui allaitent

Aucune étude spécifique et contrôlée n'a été menée chez les femmes allaitantes. Cependant, comme l'exposition systémique des femmes allaitantes au patiromer est négligeable, l'excrétion du patiromer de VELTASSA dans le lait maternel est improbable. Cependant, il faut user de prudence lorsque VELTASSA est utilisé chez les femmes allaitantes, car un de ses effets connus est qu'il influe sur les concentrations sériques d'électrolytes importants pour le développement du nourrisson (dont le potassium, le magnésium et potentiellement le calcium).

7.1.3 Enfants et adolescents

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Parmi les 666 sujets exposés à VELTASSA lors des études cliniques, 60 % avaient 65 ans ou plus, et 20 % avaient 75 ans ou plus. Les études cliniques et l'expérience permettent de croire que l'administration du produit à des patients gériatriques n'est pas associée à des différences significatives d'innocuité ou d'efficacité.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

La plupart des effets indésirables rapportés lors des essais (dans une population regroupée de 666 patients) étaient des troubles gastro-intestinaux et de l'hypomagnésémie. En général, les troubles gastro-intestinaux étaient légers ou modérés et se résolvaient spontanément ou avec un traitement; aucun trouble grave n'a été rapporté. L'hypomagnésémie était légère ou modérée, et aucun patient n'a présenté de concentration sérique de magnésium inférieure à 0,4 mmol/L.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Dans les essais cliniques d'innocuité et d'efficacité, 666 patients adultes ont reçu au moins une dose de VELTASSA, dont 219 patients qui y ont été exposés au moins six mois et 149 au moins un an.

Le [Tableau 2](#) présente un résumé des effets indésirables les plus fréquents (qui sont survenus chez au moins 1 % des patients) de VELTASSA dans les essais cliniques selon l'évaluation des chercheurs. La plupart des effets indésirables étaient légers ou modérés et se sont produits dans les quatre premières semaines après le début du traitement.

Tableau 1 – Effets indésirables rapportés chez au moins 1 % des patients des essais sur l'innocuité

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables	Patients traités avec VELTASSA (N = 666)
Troubles gastro-intestinaux	Constipation	6,2 %
	Diarrhée	3,0 %
	Douleur abdominale	2,9 %
	Flatulences	1,8 %
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypomagnésémie	5,3 %
	Hypokaliémie	1,5 %

La capacité de VELTASSA à permettre un traitement concomitant à la spironolactone a été évaluée dans le cadre de l'étude aléatoire à double insu contrôlée par placebo RLY5016-202 chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque. Les patients ont commencé à prendre de la spironolactone à des doses de 25 mg/jour en même temps que leur traitement aléatoire (25,2 g de patiromer administré en doses divisées quotidiennes ou un placebo), et la dose de spironolactone était augmentée à 50 mg/jour après le 14^e jour si le potassium sérique était supérieur à 3,5 mmol/L et inférieur ou égal à 5,1 mmol/L. La dose de VELTASSA n'était pas titrée dans cette étude. Le [Tableau 3](#) présente un résumé des événements indésirables les plus fréquents (qui sont survenus chez au moins 1 % des patients) pour le traitement de l'étude (VELTASSA ou un placebo) selon la description du chercheur dans cet essai clinique.

Tableau 2 – Événements indésirables rapportés chez au moins 1 % des patients de l'étude RLY5016-202

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables	Patients traités avec VELTASSA (N = 56)	Patients sous placebo (N = 49)
Troubles gastro-intestinaux	Flatulences	7,1 %	0

Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables	Patients traités avec VELTASSA (N = 56)	Patients sous placebo (N = 49)
	Diarrhée	5,4 %	2,0 %
	Constipation	5,4 %	0
	Vomissements	3,6 %	0
	Incontinence fécale	0	2,0 %
	Nausées	0	2,0 %
	Gêne abdominale	1,8 %	0
	Douleur abdominale	1,8 %	0
	Gêne épigastrique	1,8 %	0
	Selles fréquentes	1,8 %	0
Troubles du système immunitaire	Œdème allergique	1,8 %	0
Recherches	Diminution du taux de lactate deshydrogénase	0	2,0 %
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie	7,1 %	0
Troubles des reins et des voies urinaires	Insuffisance rénale	0	4,1 %
	Atteinte rénale aiguë	1,8 %	0
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	Urticaire	0	2,0 %

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les effets indésirables survenus à une fréquence inférieure à 1 % dans la population regroupée de 666 patients de l'étude sur l'innocuité figurent ci-dessous :

Troubles gastro-intestinaux : distension abdominale, sécheresse de la bouche, dyspepsie, gêne épigastrique, reflux gastro-œsophagien pathologique, nausées, vomissements.

Troubles du système immunitaire : œdème allergique, hypersensibilité.

Recherches : baisse du taux de fer dans le sang, baisse du taux de phosphore dans le sang, baisse de la pression artérielle.

Troubles du métabolisme et de la nutrition : anorexie.

Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif : spasmes musculaires.

Troubles du système nerveux : dysgueusie.

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : prurit.

8.4 Résultats anormaux aux examens de laboratoire: données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Tableau 3 – Résultats de laboratoire anormaux : chimie clinique

		Patients traités avec VELTASSA (N = 666)
Magnésium sérique	Variation de la moyenne	-0,067 mmol/L (-0,162 mg/dL)
	Valeurs inférieures à 0,58 mmol/L (1,4 mg/dL)	9 %
	Valeurs inférieures à 0,4 mmol/L (1,0 mg/dL)	0 %
Potassium sérique	Variation de la moyenne	-0,72 mmol/L
	Valeurs inférieures à 3,5 mmol/L	4,7 %
	Valeurs inférieures à 3,0 mmol/L	0 %

Pour en savoir plus sur l'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie, se reporter aux [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#).

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Aucune expérience après la mise sur le marché n'influence le profil d'effets indésirables pour le moment.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

La liaison de VELTASSA avec d'autres médicaments par voie orale pourrait diminuer leur absorption gastro-intestinale lorsqu'ils sont pris peu avant ou après l'administration de VELTASSA. Comme le patiromer n'est ni absorbé ni métabolisé par l'organisme, ses effets sur l'action des autres produits médicinaux sont limités. Lorsque ces produits sont pris à trois heures d'écart, aucune interaction n'a été observée lors des essais cliniques sur les interactions médicamenteuses. De façon générale, les autres médicaments par voie orale doivent être administrés au moins trois heures avant ou trois heures après VELTASSA (voir [4.1 Considérations posologiques](#)). Certains produits médicinaux n'ont cependant pas besoin d'être administrés séparément de VELTASSA (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des rapports de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués). Le patiromer et les produits médicinaux par voie orale ne figurant pas dans la liste suivante devraient être administrés à au moins trois heures d'écart, par mesure de précaution.

Tableau 5 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Nom courant	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA)			
Bénazépril, captopril, énalapril, fosinopril, lisinopril, périndopril, quinapril, ramipril, trandolapril	T	<i>In vitro</i> : aucune interaction observée	L'administration de VELTASSA n'a pas besoin d'être séparée de l'administration par voie orale de ces produits médicinaux.
Antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA)			
Telmisartan	T	Des études <i>in vitro</i> ont démontré une interaction possible entre VELTASSA et le telmisartan. L'interaction entre VELTASSA et ce produit médicamenteux n'a pas été testée <i>in vivo</i> .	Au moins trois heures devraient s'écouler entre l'administration de VELTASSA et l'administration par voie orale de ce produit médicamenteux.
Azilsartan, candésartan, irbésartan, losartan, olmésartan, valsartan	T	<i>In vitro</i> : aucune interaction observée	L'administration de VELTASSA n'a pas besoin d'être séparée de l'administration par voie orale de ces produits médicinaux.
Bêta-bloquants adrénergiques (bêta-bloquants)			
Bisoprolol, carvédilol, nébivolol	T	Des études <i>in vitro</i> ont démontré une interaction possible entre VELTASSA et le bisoprolol, le carvédilol ou le nébivolol. L'interaction entre VELTASSA et ces produits médicamenteux n'a pas été testée <i>in vivo</i> .	Au moins trois heures devraient s'écouler entre l'administration de VELTASSA et l'administration par voie orale de ces produits médicamenteux.
Métoprolol	EC	<i>In vivo</i> : aucune interaction observée	L'administration de VELTASSA n'a pas besoin d'être séparée de l'administration par voie orale de ce produit médicamenteux.
Diurétiques de l'anse			

Nom courant	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Furosémide	EC	<i>In vivo</i> : aucune interaction observée	L'administration de VELTASSA n'a pas besoin d'être séparée de l'administration par voie orale de ce produit médicamenteux.
Bumétanide	T	<i>In vitro</i> : aucune interaction observée	L'administration de VELTASSA n'a pas besoin d'être séparée de l'administration par voie orale de ce produit médicamenteux.
Antagonistes des récepteurs des minéralocorticoïdes (ARM)			
Éplérénone, finérénone spironolactone	T	<i>In vitro</i> : aucune interaction observée	L'administration de VELTASSA n'a pas besoin d'être séparée de l'administration par voie orale de ces produits médicamenteux.
Inhibiteurs de la néprilysine			
Sacubitril	T	<i>In vitro</i> : aucune interaction observée	L'administration de VELTASSA n'a pas besoin d'être séparée de l'administration par voie orale de ce produit médicamenteux.
Inhibiteurs des cotransporteurs sodium-glucose de type 2 (SGLT-2)			
Canagliflozine, dapagliflozine, empagliflozine	T	<i>In vitro</i> : aucune interaction observée	L'administration de VELTASSA n'a pas besoin d'être séparée de l'administration par voie orale de ces produits médicamenteux.
Antibiotiques			
Ciprofloxacine	EC	Selon l'ASC, VELTASSA diminue l'exposition systémique à la ciprofloxacine de 28 % quand les deux médicaments sont administrés en association. Cependant, aucune interaction n'a été observée lorsqu'ils sont pris à trois heures d'écart.	Trois heures devraient s'écouler entre l'administration de VELTASSA et l'administration par voie orale de ce produit médicamenteux.
Triméthoprime	EC	<i>In vivo</i> : aucune interaction observée	L'administration de VELTASSA n'a pas besoin d'être séparée de l'administration par voie orale de ce produit médicamenteux.

Nom courant	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Amoxicilline, céphalexine	T	<i>In vitro</i> : aucune interaction observée	L'administration de VELTASSA n'a pas besoin d'être séparée de l'administration par voie orale de ces produits médicinaux.
Anticoagulants			
Warfarine	EC	<i>In vivo</i> : aucune interaction observée	L'administration de VELTASSA n'a pas besoin d'être séparée de l'administration par voie orale de ce produit médicamenteux.
Apixaban, rivaroxaban	T	<i>In vitro</i> : aucune interaction observée	L'administration de VELTASSA n'a pas besoin d'être séparée de l'administration par voie orale de ces produits médicinaux.
Agents antiparathyroïdiens et préparations thyroïdiennes			
Lévothyroxine	EC	Selon l'ASC, VELTASSA diminue l'exposition générale à la lévothyroxine de 19 % quand les deux médicaments sont administrés en association. Cependant, aucune interaction n'a été observée lorsqu'ils sont pris à trois heures d'écart.	Trois heures devraient s'écouler entre l'administration de VELTASSA et l'administration par voie orale de ce produit médicamenteux.
Cinacalcet	EC	<i>In vivo</i> : aucune interaction observée	L'administration de VELTASSA n'a pas besoin d'être séparée de l'administration par voie orale de ce produit médicamenteux.
Agents antithrombotiques			
Clopidogrel	EC	<i>In vivo</i> : aucune interaction observée	L'administration de VELTASSA n'a pas besoin d'être séparée de l'administration par voie orale de ce produit médicamenteux.
Acide acétylsalicylique	T	<i>In vitro</i> : aucune interaction observée	L'administration de VELTASSA n'a pas besoin d'être séparée de l'administration par voie orale de ce produit médicamenteux.
Médicaments hypolipémiants			

Nom courant	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Metformine	EC	Selon l'ASC, VELTASSA diminue l'exposition systémique à la metformine de 19 % quand les deux médicaments sont administrés en association. Cependant, aucune interaction n'a été observée lorsqu'ils sont pris à trois heures d'écart.	Trois heures devraient s'écouler entre l'administration de VELTASSA et l'administration par voie orale de ce produit médicinal.
Inhibiteurs des canaux calciques			
Amlodipine, vérapamil	EC	<i>In vivo</i> : aucune interaction observée	L'administration de VELTASSA n'a pas besoin d'être séparée de l'administration par voie orale de ces produits médicinaux.
Immunosuppresseurs			
Mofétilmycophénolate	T	Des études <i>in vitro</i> ont démontré une interaction possible entre VELTASSA et le mofétilmycophénolate. L'interaction entre VELTASSA et ce produit médicinal n'a pas été testée <i>in vivo</i> .	Au moins trois heures devraient s'écouler entre l'administration de VELTASSA et l'administration par voie orale de ce produit médicinal.
Tacrolimus	T	<i>In vitro</i> : aucune interaction observée	L'administration de VELTASSA n'a pas besoin d'être séparée de l'administration par voie orale de ce produit médicinal.
Autres			
Quinidine	T	Des études <i>in vitro</i> ont démontré une interaction possible entre VELTASSA et la quinidine. L'interaction entre VELTASSA et ce produit médicinal n'a pas été testée <i>in vivo</i> .	Trois heures devraient s'écouler entre l'administration de VELTASSA et l'administration par voie orale de ce produit médicinal.

Nom courant	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Lithium	EC	<i>In vivo</i> : aucune interaction observée	L'administration de VELTASSA n'a pas besoin d'être séparée de l'administration par voie orale de ce produit médicamenteux.
Allopurinol, atorvastatine, digoxine, phénytoïne, riboflavine, sévélamer	T	<i>In vitro</i> : aucune interaction observée	L'administration de VELTASSA n'a pas besoin d'être séparée de l'administration par voie orale de ces produits médicamenteux.
Thiamine	T	Des études <i>in vitro</i> ont démontré une interaction possible entre VELTASSA et la thiamine. L'interaction entre VELTASSA et ce produit médicamenteux n'a pas été testée <i>in vivo</i> .	Trois heures devraient s'écouler entre l'administration de VELTASSA et l'administration par voie orale de ce produit médicamenteux.

Légende : ASC = aire sous la courbe; EC = essai clinique; T = théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec des aliments en particulier n'ont pas été établies.

Dans une étude ouverte, 114 patients souffrant d'hyperkaliémie ont été traités avec VELTASSA (dose de départ de 8,4 g/jour) une fois par jour et étaient répartis au hasard pour recevoir le traitement avec de la nourriture ou sans nourriture pendant quatre semaines. Le titrage de VELTASSA se faisait par dose individuelle. La dose quotidienne moyenne de VELTASSA, le profil général d'innocuité et la diminution moyenne du potassium sérique par rapport à la situation initiale étaient semblables chez tous les patients, qu'ils prennent VELTASSA avec ou sans nourriture.

9.6 Interactions médicament-plante médicinales

Les interactions avec les produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

Les interactions avec les essais en laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

VELTASSA est un polymère cationique non absorbé qui contient un complexe calcium-sorbitol comme contre-ion.

VELTASSA augmente l'excrétion fécale de potassium en liant le potassium dans la lumière du tractus gastro-intestinal. La liaison du potassium réduit la concentration de potassium libre dans la lumière du tractus gastro-intestinal, ce qui réduit les concentrations sériques de

potassium.

10.2 Pharmacodynamie

Chez les sujets adultes sains, VELTASSA causait une augmentation de l'excrétion fécale de potassium en fonction de la dose et une diminution correspondante de l'excrétion urinaire de potassium sans changement du potassium sérique. Dans l'étude ouverte croisée de phase 1 et utilisant de multiples doses chez 12 sujets sains, l'administration de 25,2 g de patiromer une fois par jour pendant six jours entraînait une augmentation moyenne de 1 283 mg/jour de l'excrétion fécale de potassium et une diminution moyenne de 1 438 mg/jour de l'excrétion urinaire de potassium. L'excrétion urinaire quotidienne de calcium augmentait de 53 mg/jour par rapport à la situation initiale.

Dans une étude ouverte pour évaluer le temps du délai d'action, 25 patients présentant une hyperkaliémie (valeurs moyennes initiales du potassium sérique de 5,9 mmol/L) et une néphropathie chronique ont reçu une dose quotidienne de 16,8 g de patiromer (en doses divisées) avec un régime de potassium contrôlé. Une réduction statistiquement significative (-0,2 mmol/L) du potassium sérique par rapport à la situation initiale chez les patients présentant une hyperkaliémie a été observée sept heures après la première dose. Les concentrations de potassium sérique ont continué de baisser pendant la période de traitement de 48 heures (-0,8 mmol/L 48 heures après la première dose). Après l'arrêt de VELTASSA, les concentrations de potassium demeuraient stables pendant 24 heures à partir de la dernière dose, puis augmentaient à nouveau pendant une période d'observation de quatre jours.

Électrocardiographie

Comme le patiromer est un polymère non absorbé, aucune étude clinique officielle n'a été réalisée pour évaluer l'effet du médicament sur la prolongation de l'intervalle QT corrigé (QTc) pour le rythme cardiaque.

De petites fluctuations par rapport aux valeurs moyennes initiales pour le rythme cardiaque, l'intervalle RR, l'intervalle PR, le complexe QRS, l'intervalle QT et l'intervalle QTcF ont été observées dans les données regroupées sur l'innocuité pour les sujets sous VELTASSA lors des essais cliniques. Cependant, les fluctuations reflètent probablement une variabilité biologique inhérente de la conduction ou de la repolarisation cardiaque avec le temps chez une population de patients présentant un taux élevé d'antécédents de troubles cardiaques davantage qu'une association au traitement par VELTASSA. Aucune tendance n'a été observée, et rien n'indique une anomalie de la conduction ou de la repolarisation cardiaque liée au médicament.

Dans les études réalisées au cours de la phase 1 sur des volontaires sains, aucune modification liée aux doses n'a été observée par rapport à la situation initiale dans les intervalles QT moyens ou les intervalles QT corrigés selon la méthode Fridericia (QTcF) après des doses uniques ou multiples de VELTASSA, et aucune modification cliniquement significative n'a été observée par rapport à la situation initiale dans les intervalles QT ou QTcF après l'administration de doses une, deux ou trois fois par jour.

Lors d'un essai de phase 2 à double insu contrôlé par placebo réalisé sur des sujets souffrant d'insuffisance cardiaque, aucune modification cliniquement significative n'a été observée par rapport à la situation initiale dans les intervalles RR ou QT pour les groupes sous VELTASSA ou sous placebo, et le pourcentage des patients dont la durée des intervalles QTcF est supérieure à 470 ms était semblable (8,0 % et 9,5 % respectivement). Les proportions de sujets dont la durée des intervalles QTcF est supérieure à 470 ms et à 500 ms sont restées les mêmes dans les deux groupes en tout temps jusqu'au 28^e jour et lors de la dernière mesure

disponible de l'étude.

10.3 Pharmacocinétique

Le patiromer agit en liant le potassium dans le tractus gastro-intestinal, donc la concentration sérique n'est pas pertinente pour déterminer son efficacité. En raison de l'insolubilité et des propriétés non absorbantes de ce produit médicinal, beaucoup d'études pharmacocinétiques classiques ne peuvent pas être réalisées, comme la détermination du volume de distribution, de la surface sous la courbe, du temps de séjour moyen, etc.

Absorption :

Dans les études à radiomarquage sur l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination chez les rats et les chiens, le patiromer n'était pas absorbé de façon systémique.

Distribution :

L'analyse quantitative par autoradiographie du corps entier chez les rats a démontré que la radioactivité était limitée au tractus gastro-intestinal, sans concentrations détectables de radioactivité dans les autres tissus ou organes.

Métabolisme :

Non applicable en raison de l'insolubilité et des propriétés non absorbantes du patiromer.

Élimination :

Dans les études à radiomarquage sur l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination chez les rats et les chiens, le patiromer était excrété dans les selles.

Populations et états pathologiques particuliers :

Aucune donnée n'est disponible.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver et transporter réfrigéré (entre 2 °C et 8 °C).

Le produit doit de préférence être conservé au réfrigérateur jusqu'à la date de péremption, ou au maximum 6 mois si conservé à température ambiante (entre 15 °C et 25 °C). Une fois retiré du réfrigérateur, le professionnel de la santé doit inscrire la date d'élimination (soit 6 mois suivant la conservation à température ambiante ou la date de péremption imprimée sur l'emballage, selon la première de ces éventualités) dans l'espace prévu à cet effet sur l'emballage.

Les patients doivent être informés qu'ils doivent utiliser VELTASSA avant la date d'élimination.

Éviter l'exposition à une température dépassant 40 °C.

Le mélange reconstitué doit être conservé à température ambiante (entre 15 °C et 25 °C) et administré dans l'heure suivant la suspension initiale.

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Tout produit médicinal non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

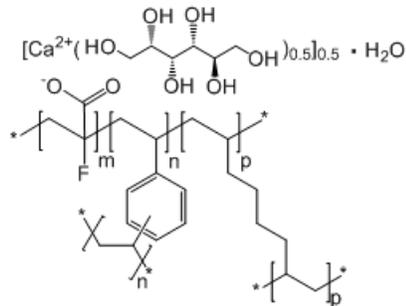
Dénomination commune : calcium de sorbitex de patiomer

Nom chimique : complexes de calcium, de sorbitol polymérique de divinylbenzène-Me 2-fluoro-2-propénoate-1,7-octadiène hydrolysé

Formule moléculaire et masse moléculaire : $(Ca_2C_6H_{14}O_6)_m(C_3H_2FO_2)_{4m}(C_{10}H_{10})_{4n}(C_8H_{14})_{4p}$

Le calcium de sorbitex de patiomer est un polymère réticulé qui n'a pas de masse moléculaire définie. Chaque perle de polymère est une macromolécule qui présente plusieurs liaisons transversales covalentes entre les chaînes polymériques. Le poids moléculaire d'une perle de polymère de 100 micromètres est d'environ $5,6 \times 10^{17}$ g/mol.

Formule structurelle :



m = Nombre de groupes 2-fluoro-2-propénoate $m = 0,91$
 n, p = Nombre de groupes de réticulation $n + p = 0,09$
* H_2O = Eau associée
* = Indique un réseau polymérique étendu

Propriétés physicochimiques : poudre de blanc cassé à brun clair; insoluble dans l'eau, 0,1 M HCl, méthanol et n-heptane.

La teneur en sorbitol est d'environ 4 g (10,4 kcal) pour 8,4 g de patiomer.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Traitement de l'hyperkaliémie

Tableau 6 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques pour le traitement de l'hyperkaliémie

N° de l'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)*	Âge moyen (Tranche)*	Sexe*
RLY5016-301	Partie A : Évaluation comparative d'études indépendantes à simple insu de phase 3 sur des sujets présentant une hyperkaliémie et une néphropathie chronique et prenant des doses stables d'au moins un ISRAA. Phase de traitement.	Dose de départ du groupe 1 (potassium sérique de 5,1 à moins de 5,5 mmol/L) : 8,4 g de patiromer par voie orale chaque jour (en doses divisées); Dose de départ du groupe 2 (potassium sérique de 5,5 à moins de 6,5 mmol/L) : 16,8 g de patiromer par voie orale chaque jour (en doses divisées); Les doses des deux groupes étaient ajustées pour obtenir et maintenir un potassium sérique situé dans la plage cible, soit de 3,8 à moins de 5,1 mmol/L. Quatre semaines.	243	64 ans (de 29 à 80 ans)	M : 140 F : 103
	Partie B : Étude aléatoire à simple insu contrôlée par placebo et de phase 3 sur des sujets présentant une hyperkaliémie et une néphropathie chronique qui prenaient des doses stables d'au moins un ISRAA. Phase de sevrage.	Les sujets admissibles de la partie A ont été répartis au hasard également pour : 1) continuer de prendre la même dose quotidienne de patiromer qu'au moment de la visite de la semaine 4 de la partie A ou 2) se sevrer du patiromer (c.-à-d. cesser de le prendre) et recevoir un placebo. Huit semaines après la fin de la partie A.	107	65 ans (de 32 à 80 ans)	M : 58 F : 49

N° de l'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)*	Âge moyen (Tranche)*	Sexe*
RLY5016-205	Essai ouvert, aléatoire, multicentrique d'évaluation du dosage de phase 2 sur le traitement de l'hyperkaliémie chez les sujets hypertensifs souffrant de néphropathie en raison d'un diabète de type 2 (DT2) et recevant des inhibiteurs de l'ECA et/ou des ARA-II, avec ou sans spironolactone.	<p>Doses de départ situées entre 8,4 et 33,6 g/jour de patiromer par voie orale. Les doses étaient ajustées pour obtenir et maintenir un potassium sérique situé dans une plage cible.</p> <p>Dose de départ de la strate 1 (potassium sérique de plus de 5,0 à 5,5 mmol/L) : 8,4 g, 16,8 g ou 25,2 g de patiromer par voie orale chaque jour (en doses divisées);</p> <p>Dose de départ de la strate 2 (potassium sérique de plus de 5,5 à moins de 6,0 mmol/L) : 16,8 g, 25,2 g ou 33,6 g de patiromer par voie orale chaque jour (en doses divisées).</p> <p>Période d'amorce du traitement : 8 semaines, suivies d'une période de maintien à long terme de 44 semaines supplémentaires, pour un total de 52 semaines.</p>	304	66 ans (de 37 à 80 ans)	M : 192 F : 112

ISRAA = inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone (c.-à-d. inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ou antagoniste des récepteurs des minéralocorticoïdes)

* Population en intention de traiter (ITT)

Dans la partie A de l'étude RLY5016-301, les sujets admissibles présentaient une néphropathie chronique (un DFGE d'au moins 15 mL/min/1,73 m² et inférieur à 60 mL/min/1,73 m²), prenaient des doses stables d'au moins un ISRAA (inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [ECA], antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II [ARA] ou antagoniste des récepteurs des minéralocorticoïdes [ARM]) et avaient des concentrations de potassium sérique de 5,1 à moins de 6,5 mmol/L. Parmi les patients, 58 % étaient de sexe masculin et 98 % Caucasiens. Environ 97 % des patients souffraient d'hypertension, 57 % de diabète de type 2, et 42 % d'insuffisance cardiaque. Cinquante-quatre pour cent (54 %) des patients avaient 65 ans ou plus, et 17 % avaient 75 ans ou plus.

Dans la partie B de l'étude RLY50 16-301, les données démographiques étaient semblables dans le groupe sous placebo et le groupe sous VELTASSA. Tous les patients étaient Caucasiens, et environ 97 % souffraient d'hypertension, 63 % de diabète de type 2, et 46 % d'insuffisance cardiaque. Cinquante-six pour cent (56 %) des patients avaient 65 ans ou plus, et 17 % avaient 75 ans ou plus.

Dans l'étude RLY5016-205, les sujets admissibles avaient reçu un diagnostic de diabète de type 2, présentaient une néphropathie chronique (un DFGE d'au moins 15 mL/min/1,73 m² et

inférieur à 60 mL/min/1,73 m²), prenaient des doses stables d'au moins un ISRAA (inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [ECA] ou antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II [ARA]) et avaient des concentrations de potassium sérique de plus de 5,0 à moins de 6,0 mmol/L. Il n'y avait aucune différence statistiquement significative dans la distribution des hommes et des femmes ou dans l'âge moyen entre les groupes recevant la dose de départ pour chaque strate. La majorité des sujets (60 %) avaient 65 ans ou plus, dont 20 % avaient 75 ans ou plus, et tous les sujets étaient d'origine caucasienne.

De manière générale, dans les essais cliniques mentionnés ci-dessus, tous les patients recevaient un traitement par ISRAA à la situation initiale.

Étude RLY5016-301

Cette étude du sevrage aléatoire à simple insu en deux parties visait à évaluer l'effet de VELTASSA chez des patients souffrant d'hyperkaliémie et de néphropathie chronique et prenant des doses stables d'au moins un ISRAA (c.-à-d. un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II ou un antagoniste des récepteurs des minéralocorticoïdes).

Les résultats du critère principal de la partie A, la variation du potassium sérique par rapport à la situation initiale à la semaine 4, sont résumés dans le [Tableau 7](#). Pour le critère secondaire de la partie A, 76 % des patients (95 % IC : 70 %, 81 %) avaient un potassium sérique dans la plage cible allant de 3,8 mmol/L à moins de 5,1 mmol/L à la semaine 4. Les doses quotidiennes moyennes de VELTASSA étaient d'environ 13 g et de 21 g chez les patients dont le potassium sérique était respectivement de 5,1 à moins de 5,5 mmol/L et de 5,5 à moins de 6,5 mmol/L.

Tableau 4 – Résultats de la partie A de l'étude RLY5016-301 pour le traitement de l'hyperkaliémie

Valeurs initiales		Semaine 4		
Strate de potassium sérique	Potassium sérique moyen* (± écart-type)	Potassium sérique moyen† (± écart-type)	Variation par rapport aux valeurs initiales [IC 95 %]	Valeur p
De 5,1 à moins de 5,5 mmol/L (n = 90)‡	5,32 ± 0,061	4,66 ± 0,049	-0,65 [-0,74; -0,55]	--
De 5,5 à moins de 6,5 mmol/L (n = 147)‡	5,74 ± 0,032	4,51 ± 0,040	-1,23 [-1,31; -1,16]	--
Population générale (n = 237)*	5,58 ± 0,033	4,57 ± 0,031	-1,01 [-1,07; -0,95]	< 0,001

* Modèle d'analyse de la variance

† Modèle des mesures répétées

‡ Les sujets participant à la phase de traitement de la partie A qui avaient i) reçu au moins une dose de RLY5016 FOS et ii) eu un résultat de potassium sérique en laboratoire central ou local au début de la partie A et au moins une visite hebdomadaire depuis le début (c.-à-d. à la semaine 1 de la partie A ou ultérieurement).

Le critère d'évaluation principal de la partie B était le changement du potassium sérique de la situation initiale de la partie B à la première visite au cours de laquelle le potassium sérique du patient était de 3,8 à moins de 5,5 mmol/L ou à la semaine 4 de la partie B si le potassium sérique du patient est resté dans la plage. Dans la partie B, le potassium sérique a augmenté de 0,72 mmol/L chez les patients qui étaient passés au placebo, alors qu'il n'a pas changé chez les patients qui ont continué de prendre VELTASSA (Tableau 8). Chez les patients répartis au hasard pour prendre VELTASSA, la dose quotidienne moyenne était de 21 g au début de la partie B et pendant celle-ci.

Tableau 5 – Résultats de la partie B de l'étude RLY5016-301 pour le traitement de l'hyperkaliémie

Critère d'évaluation principal	Placebo (n = 52)	VELTASSA (n = 55)	Différence	
			Estimation (IC à 95 %)	Valeur p
Changement médian estimé du potassium sérique par rapport aux valeurs initiales (mmol/L)	0,72	0,00	0,72 (0,46; 0,99)	< 0,001

Plus de patients sous placebo (91 %, 95 % IC : 83 %; 99 %) ont obtenu un potassium sérique supérieur ou égal à 5,1 mmol/L à un moment de la partie B que de patients sous VELTASSA (43 %, 95 % IC : 30 %; 56 %), $p < 0,001$. Plus de patients sous placebo (60 %, 95 % IC : 47 %; 74 %) ont obtenu un potassium sérique supérieur ou égal à 5,5 mmol/L à un moment de la partie B que de patients sous VELTASSA (15 %, 95 % IC : 6 %; 24 %), $p < 0,001$.

La capacité de VELTASSA à permettre un traitement concomitant aux ISRAA a aussi été évaluée dans le cadre de la partie B. Cinquante-deux pour cent (52 %) des sujets qui recevaient un placebo ont cessé le traitement aux ISRAA en raison d'une hyperkaliémie récurrente, par rapport à 5 % des sujets sous VELTASSA.

Étude RLY5016-205

Cet essai ouvert d'une durée de 52 semaines ou moins visait à évaluer l'effet du traitement par VELTASSA chez 304 patients présentant une hyperkaliémie, une néphropathie chronique et un diabète de type 2 et prenant des doses stables d'ISRAA.

Le paramètre principal d'efficacité était la variation du potassium sérique par rapport à la situation initiale à la semaine 4 ou avant de commencer le titrage de la dose. Les résultats sont résumés dans le Tableau 9.

Tableau 6 – Résultats de la partie B de l'étude RLY5016-205 pour le traitement de l'hyperkaliémie

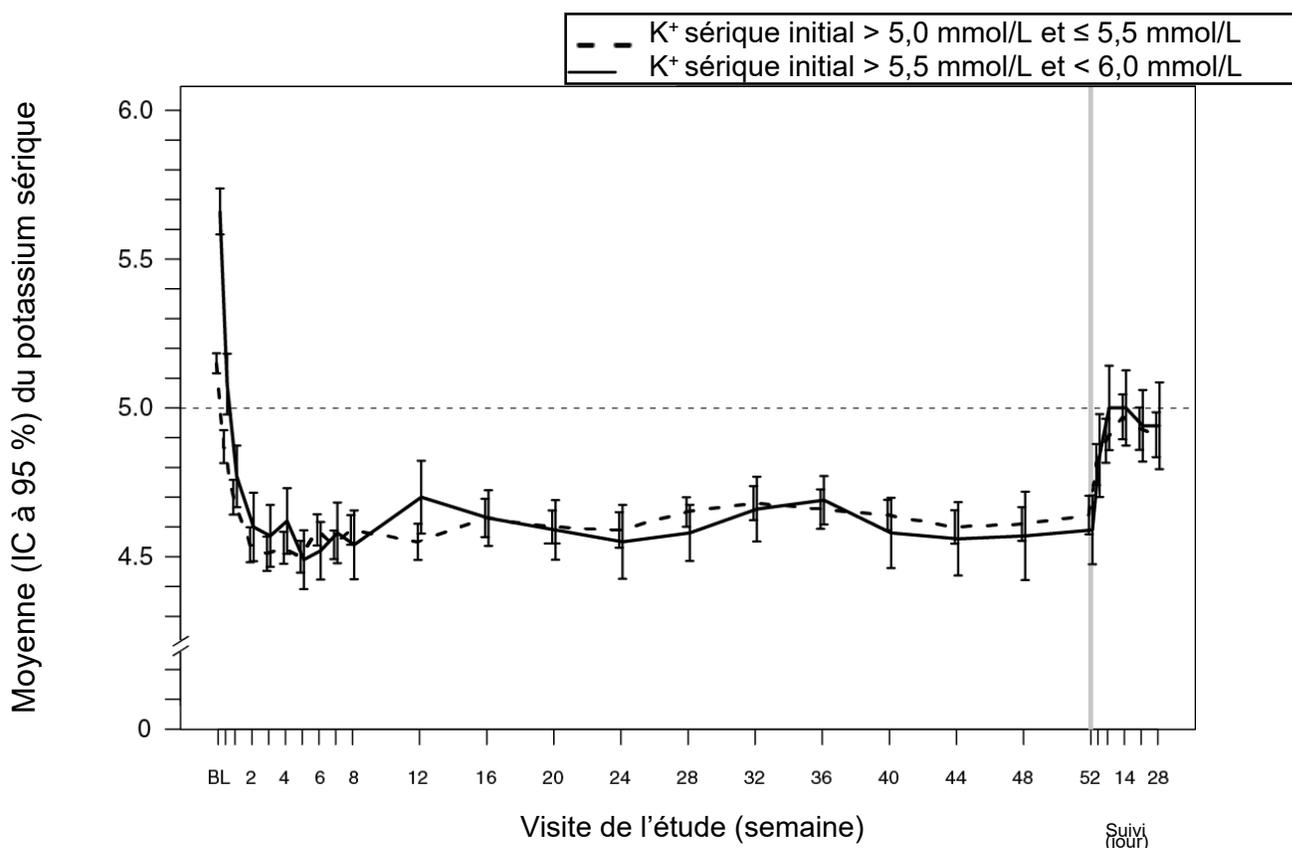
Valeurs initiales		Semaine 4*		
Strate de potassium sérique	Potassium sérique moyen (\pm écart-type)	Potassium sérique	Variation par rapport aux	Valeur p

		moyen (± écart-type)	valeurs initiales [IC 95 %]	
De plus de 5,0 à 5,5 mmol/L (n = 220)	5,15 ± 0,017	4,68 ± 0,039	-0,47 [-0,55; -0,40];	< 0,001
De plus de 5,5 à moins de 6,0 mmol/L (n = 84)	5,66 ± 0,039	4,74 ± 0,073	-0,92 [-1,07; -0,77];	< 0,001

* Pour les sujets qui ont eu besoin d'un titrage de la dose de VELTASSA avant la semaine 4, le critère d'évaluation est la dernière donnée observée avant le premier titrage. Pour les sujets qui ont arrêté de prendre VELTASSA de façon prématurée sans titrage de la dose et avant la semaine 4, le critère d'évaluation est la dernière donnée observée après la situation initiale et avant l'arrêt.

Les baisses du potassium sérique obtenues avec le traitement par VELTASSA se sont maintenues pendant plus d'un an de traitement chronique, comme l'indique la [Figure 1](#), et l'incidence d'hypokaliémie était faible (2,3 %). La plupart des sujets (97,7 %) ont atteint la plage cible de potassium sérique (de 4,0 à 5,0 mmol/L) pendant la période d'amorce du traitement de huit semaines et ont maintenu leur taux cible (de 3,8 à 5,0 mmol/L) pendant la période de maintien à long terme (jusqu'à 44 semaines) (en général, pendant la période de maintien, le potassium sérique était dans la plage cible environ 80 % du temps). Chez les patients dont le potassium sérique initial était supérieur à 5,0 mmol/L et inférieur ou égal à 5,5 mmol/L et qui avaient reçu une dose initiale de 8,4 g de patiromer par jour, la dose quotidienne moyenne était de 14 g. Chez ceux dont le potassium sérique initial était supérieur à 5,5 mmol/L et inférieur à 6,0 mmol/L et qui avaient reçu une dose initiale de 16,8 g de patiromer par jour, la dose quotidienne moyenne était de 20 g tout au long de l'étude.

Figure 1 – Moyenne (IC à 95 %) du potassium sérique avec le temps



Nombre de sujets :																			
Strate K ⁺ inférieur :	218	199	192	175	168	161	161	163	158	156	151	148	149	145	131	126			
Strate K ⁺ supérieur :	83	73	70	65	62	62	62	61	53	53	53	52	49	49	48	47			

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Aucune étude de toxicité pour une dose unique n'a été menée. Une étude de toxicité de doses répétées sur 26 semaines chez les rats n'a produit aucun signe clinique de toxicité selon la dose, aucun résultat ophtalmique et aucun effet sur le poids corporel moyen, ni de variation du poids corporel associée au médicament à des doses allant de 1 à 5 g/kg/jour. La DSENO de 5 g/kg/jour représente dix fois la marge de sécurité. Une étude de toxicité de doses répétées sur 39 semaines chez des chiens Beagle à des doses de 1 à 3,75 g/kg/jour n'a produit aucun décès imputable au médicament, aucune observation ophtalmique ou cardiovasculaire et aucun effet sur le poids corporel, la consommation de nourriture, ni de variation macroscopique ou microscopique. Certains effets spécifiques par sexe qui ont été observés (comme une diminution du potassium sérique et des événements gastro-intestinaux) étaient difficiles à interpréter en raison d'une efficacité statistique limitée et n'ont plus été observés dans les essais cliniques. La DSENO de cette étude était de 3,75 g/kg/jour. Cela représente sept fois la marge de sécurité.

Dans les études à radiomarquage chez les rats et les chiens, le patiromer n'était pas absorbé de façon systémique et était excrété dans les selles. L'analyse quantitative par autoradiographie du corps entier chez les rats a démontré que la radioactivité était limitée au tractus gastro-intestinal, sans concentrations détectables de radioactivité dans les autres tissus ou organes.

Cancérogénicité :

Aucune étude de cancérogénicité n'a été effectuée.

Génotoxicité :

Le patiromer ne s'est pas révélé génotoxique dans les épreuves de mutation inverse (essai d'Ames), dans l'essai d'aberration chromosomique, ni dans les tests du micronoyau chez les rats.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Les études chez l'animal n'ont démontré aucun effet sur la fonction reproductrice ou la fertilité à des doses allant jusqu'à une fois la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH). Cependant, aux doses les plus élevées, la motilité et la vitesse moyennes du sperme diminuaient, et à la dose la plus élevée, les résultats étaient inférieurs ou égaux à ceux des groupes témoin historiques pour tous les tests. Même si les taux de fertilité chez les rats n'ont pas diminué de manière significative, des changements semblables chez l'humain pourraient être associés à une perte de fertilité. Le patiromer n'avait pas non plus d'effet statistique significatif sur le développement embryofœtal chez les rates enceintes pour des doses allant jusqu'à 6 g/kg, ce qui correspond à une marge 12 fois supérieure à la DMRH, ni chez les lapines enceintes à des doses allant jusqu'à 3 g/kg, ce qui correspond à une marge six fois supérieure à la DMRH. Cependant, aucun suivi de la progéniture n'a été fait après la naissance pour vérifier si l'exposition prénatale avait des effets postnataux durables. Les résultats ne permettent pas de confirmer l'absence d'un effet indirect sur la santé de la progéniture causé par l'exposition maternelle au patiromer.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **VELTASSA^{MD}**

Poudre de patiromer pour suspension, voie orale

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **VELTASSA** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **VELTASSA**.

Pourquoi utilise-t-on VELTASSA?

VELTASSA est utilisé pour traiter les taux élevés de potassium dans le sang chez l'adulte. VELTASSA est conçu uniquement pour une utilisation chez les patients atteints de néphropathie chronique, à l'exception de la néphropathie au stade terminal.

Comment VELTASSA agit-il?

VELTASSA se fixe au potassium dans l'intestin pour que moins de potassium soit absorbé dans votre sang. VELTASSA commence à agir après un délai de quatre à sept heures.

Quels sont les ingrédients de VELTASSA?

Ingrédient médicamenteux : patiromer sous forme de calcium de sorbitex de patiromer. Cet ingrédient médicamenteux contient du sorbitol et du calcium. La teneur en sorbitol est d'environ 4 g (10,4 kcal) pour 8,4 g de patiromer.

Ingrédient non médicamenteux : gomme xanthane

VELTASSA se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Poudre pour suspension orale en sachets contenant 8,4 g, 16,8 g ou 25,2 g de patiromer (sous forme de calcium de sorbitex de patiromer).

N'utilisez pas VELTASSA dans les cas suivants :

- vous êtes allergique au patiromer ou à tout autre ingrédient de VELTASSA;
- vous souffrez d'intolérance au fructose, car VELTASSA contient du sorbitol.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser VELTASSA, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment si vous :

- avez de la difficulté à avaler;

- avez des problèmes gastro-intestinaux graves;
- avez subi une intervention chirurgicale importante à l'estomac ou aux intestins;
- êtes enceinte, allaitez, pensez être enceinte ou envisagez de tomber enceinte. On ignore si VELTASSA peut nuire au fœtus pendant votre grossesse ou pour votre nourrisson allaitant;
- savez que vous avez un taux élevé de calcium dans le sang ou prenez des suppléments de calcium.

Autres mises en garde :

- Un faible taux de magnésium dans le sang peut être observé avec VELTASSA. Votre professionnel de la santé surveillera votre taux de magnésium pendant au moins le premier mois de traitement par VELTASSA et pourra vous prescrire un supplément de magnésium.
- Votre professionnel de la santé surveillera peut-être vos concentrations de potassium pendant votre traitement par VELTASSA. Si la baisse de vos concentrations de potassium est trop forte, votre dose de VELTASSA pourrait être diminuée ou vous pourriez devoir arrêter de prendre VELTASSA.
- N'arrêtez pas de prendre VELTASSA sans l'approbation de votre professionnel de la santé, car votre taux de potassium dans le sang pourrait augmenter.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits suivants pourraient interagir avec VELTASSA :

- le telmisartan, le bisoprolol, le carvedilol ou le nébivolol, utilisés pour traiter l'hypertension artérielle et certains problèmes cardiaques;
- la ciprofloxacine, utilisée pour traiter les infections bactériennes;
- la lévothyroxine, utilisée pour traiter une glande thyroïde pas assez active;
- la metformine, utilisée pour traiter le diabète;
- le mofétilmycophénolate, utilisé pour affaiblir le système immunitaire;
- la quinidine, utilisée pour traiter les anomalies du rythme cardiaque;
- la thiamine (vitamine B1).

Si vous prenez d'autres médicaments par voie orale (par la bouche), dites-le à votre professionnel de la santé. Il vous expliquera comment les prendre durant votre traitement par VELTASSA. Certains médicaments par voie orale doivent être pris au moins 3 heures avant ou 3 heures après VELTASSA. Votre professionnel de la santé vous dira s'il est nécessaire de procéder ainsi avec les médicaments par voie orale que vous prenez actuellement.

Comment utiliser VELTASSA?

Prenez toujours ce médicament en suivant exactement les conseils de votre professionnel de la santé. Consultez votre professionnel de la santé si vous avez des doutes.

Combinez VELTASSA avec de l'eau ou d'autres liquides ou aliments mous énumérés plus loin dans cette section. Ensuite mélangez bien, comme suit :

- Versez environ 40 mL (3 cuillères à soupe) d'eau dans un verre.
- Ajoutez le nombre requis de sachets de VELTASSA et mélangez.
- Ajoutez encore environ 40 mL (3 cuillères à soupe) d'eau et mélangez bien. La poudre ne se dissout pas, mais forme une suspension.
- Vous pouvez ajouter plus d'eau au mélange pour vous aider à avaler le médicament.
- Buvez le mélange dans l'heure suivant la préparation et conservez-le à température ambiante. S'il reste de la poudre dans le verre après l'administration, ajoutez plus d'eau, mélangez la suspension et buvez-la immédiatement. Il se peut que vous deviez recommencer pour vous assurer d'avoir bu toute la poudre.

Vous pouvez utiliser les liquides ou aliments mous suivants plutôt que de l'eau : jus de pomme, de canneberge, d'ananas, d'orange, de raisin ou de poire, nectar d'abricot ou de pêche, yogourt, lait, épaississant (féculé de maïs, par exemple) dans un liquide ou un aliment mou, compote de pommes, pouding à la vanille ou au chocolat. Il ne faut pas utiliser d'autres liquides ou aliments mous, puisqu'ils pourraient contenir de grandes quantités de potassium.

Pensez à tenir compte du potassium contenu dans les liquides ou les aliments mous utilisés pour préparer VELTASSA.

Buvez la suspension de VELTASSA préparée préférablement à la même heure chaque jour, avec ou sans nourriture. Ne chauffez jamais VELTASSA et ne l'ajoutez pas à des aliments ou à des liquides chauds.

Ne prenez pas VELTASSA sous forme de poudre sèche.

Dose habituelle :

- Dose de départ : 8,4 g de patiromer (le contenu d'un sachet de 8,4 g) une fois par jour
- Dose maximale : 25,2 g de patiromer une fois par jour

Votre professionnel de la santé peut ajuster la dose selon le taux de potassium dans votre sang.

Prenez VELTASSA au moins trois heures avant ou après d'autres médicaments par voie orale, à moins d'un autre conseil de votre professionnel de la santé.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de VELTASSA, arrêtez de prendre VELTASSA et contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose de VELTASSA, prenez-la dès que vous y pensez le jour même. Cependant, s'il est presque l'heure de votre prochaine dose, sautez la dose oubliée et continuez avec votre prochaine dose prévue. Retournez à l'horaire de dosage normal. Ne prenez pas deux doses à la fois. Si vous oubliez plusieurs doses, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à VELTASSA?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez VELTASSA. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

La plupart des effets secondaires de VELTASSA se produisent dans les quatre premières semaines du traitement.

- Les effets secondaires courants (jusqu'à une personne sur dix) incluent la constipation, la diarrhée, les douleurs abdominales, de faibles taux de potassium ou de magnésium dans le sang et les flatulences.
- Les effets secondaires peu fréquents (jusqu'à une personne sur cent) incluent :
 - ballonnements, indigestion, inconfort dans la partie supérieure de l'abdomen, reflux gastrique, nausées et vomissements;
 - réactions allergiques, comme l'enflure;
 - anorexie;
 - crampes musculaires;
 - altération du goût;
 - démangeaisons;
 - faibles taux de fer et de phosphore dans le sang;
 - faible tension artérielle.

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant qui n'a pas été mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

- Conserver VELTASSA au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C), à moins que votre professionnel de la santé vous indique de le conserver à la température ambiante (entre 15 et 25 °C).
- S'il est conservé à la température ambiante (15 °C à 25 °C), VELTASSA ne doit pas être utilisé après la date d'élimination inscrite sur l'emballage par le professionnel de la santé. Si aucune date d'élimination ne figure sur l'emballage, consultez votre professionnel de la santé puisque cette date survient généralement avant la date de péremption du produit.

- Ne pas exposer VELTASSA à une température dépassant 40 °C.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.
- Ne pas jeter de médicaments dans les eaux usées ni dans les ordures ménagères.
Vous pouvez demander à un professionnel de la santé comment jeter les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à la protection de l'environnement.

Pour en savoir plus sur VELTASSA :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (www.otsukacanada.com), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-877-341-9245.

Le présent dépliant a été rédigé par Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma Ltd.

Dernière révision 05 AVR 2024.