

PATERMER®
PATIRÓMERO
8,4 g, 16,8 g y 25,2 g
Polvo para suspensión oral

COMPOSICIÓN

Cada sobre de **PATERMER® 8,4 g** contiene: Patirómero (como Patirómero sorbitol calcio) 8,4 g. Excipiente: Goma xanthan.
Cada sobre de **PATERMER® 16,8 g** contiene: Patirómero (como Patirómero sorbitol calcio) 16,8 g. Excipiente: Goma xanthan.
Cada sobre de **PATERMER® 25,2 g** contiene: Patirómero (como Patirómero sorbitol calcio) 25,2 g. Excipiente: Goma xanthan.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Droga para el tratamiento de Hiperkalemia e Hiperfosfatemia
Código ATC: V03AE09

INDICACIONES

PATERMER® es un fijador de potasio indicado en el tratamiento de hiperkalemia en adultos. **PATERMER®** no debe utilizarse como tratamiento de emergencia para la hiperkalemia con riesgo de vida debido a su retraso en el inicio de acción (ver **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**).

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

Patirómero es un polímero de intercambio catiónico no absorbible que contiene un contraión de calcio sorbitol. Patirómero se une al potasio en el tracto gastrointestinal disminuyendo la concentración de potasio libre pasible de ser absorbido; de esta manera se produce una reducción de los niveles de potasio sérico. El potasio unido permanece en la luz gastrointestinal y es excretado con las heces.

Farmacodinamia

En un ensayo clínico Fase I en adultos sanos (6 a 8 personas por grupo), se administró Patirómero (de 0 g a 50,4 g por día) tres veces por día durante 8 días. Se produjo un aumento dependiente de la dosis en la excreción fecal de potasio. También se observó una disminución dependiente de la dosis en la excreción urinaria de potasio, sin cambios en el potasio sérico. En comparación con placebo, las dosis de Patirómero de 25,2 y 50,4 g por día redujeron significativamente la excreción urinaria diaria media de potasio. Se realizó un ensayo clínico Fase I, abierto, de dosis múltiples, cruzado, en 12 personas sanas a las que se les administró 25,2 g de Patirómero al día por vía oral con un régimen de una vez al día, dos veces al día y tres veces al día durante 6 días en orden aleatorio. Se observó un incremento significativo en la excreción fecal diaria media de potasio y una disminución concomitante en la excreción urinaria diaria media de potasio durante los períodos de tratamiento para las 3 posologías. El aumento medio en la excreción fecal de potasio osciló entre 1283 y 1550 mg/día, y la disminución media en la excreción urinaria de potasio osciló entre 1438 y 1534 mg/día entre los tres regímenes posológicos. No se observaron diferencias significativas entre las posologías con respecto a la excreción fecal diaria media de potasio y la excreción urinaria diaria media de potasio. Esto se cumplió para la comparación global entre tres regímenes posológicos, así como para las comparaciones por pares.

En un estudio abierto, no controlado, 25 pacientes con hiperkalemia (potasio sérico basal medio de 5,9 mEq/l) y enfermedad renal crónica (ERC) recibieron una dieta controlada en potasio durante 3 días, seguida por 16,8 g de Patirómero (en dosis divididas) durante 2 días mientras continuaban con la dieta controlada. Se observó una reducción significativa en los niveles de potasio sérico (-0,2 mEq/l) a las 7 horas después de la primera dosis. Los niveles de potasio sérico continuaron disminuyendo durante el período de tratamiento de 48 horas (-0,8 mEq/l a las 48 horas después de la primera dosis). Los niveles de potasio permanecieron estables durante las 24 horas posteriores a la última dosis, y luego aumentaron durante el período de observación de 4 días posteriores a la suspensión de Patirómero.

Eficacia clínica y seguridad

Estudio de retiro aleatorizado doble

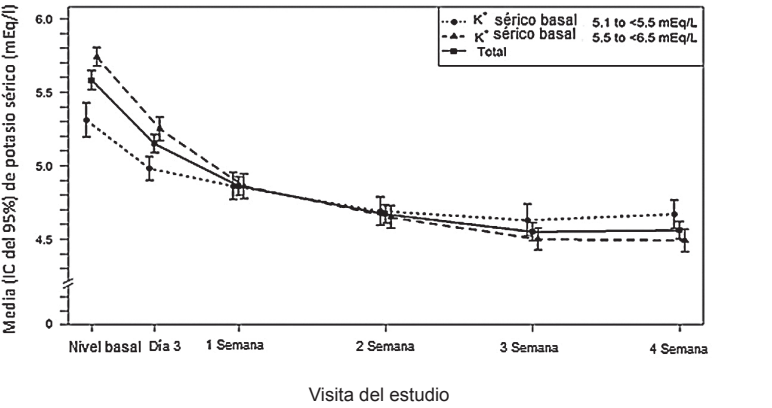
En un estudio simple ciego de retirada aleatorizado se evaluó la eficacia de Patirómero en pacientes hiperpotasémicos con ERC que recibían dosis estables de por lo menos un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) (es decir, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina [IECA], bloqueador de los receptores de angiotensina tipo II [ARA] o antagonista de aldosterona [AA]). En la Parte A, 243 pacientes recibieron tratamiento con Patirómero durante 4 semanas. Los pacientes con un nivel basal de potasio sérico de 5,1 mEq/l a < 5,5 mEq/l recibieron una dosis inicial de 8,4 g de Patirómero por día (en dosis dividida) y los pacientes con un nivel basal de potasio sérico de 5,5 mEq/l a < 6,5 mEq/l recibieron una dosis inicial de Patirómero de 16,8 g por día (en dosis dividida). La dosis de Patirómero se ajustó según necesidad en base al nivel de potasio sérico, el cual se evaluó a partir del día 3 y luego en visitas semanales (Semanas 1, 2 y 3) hasta el final del período de tratamiento de 4 semanas, con el objetivo de mantener los niveles de potasio sérico dentro del rango objetivo (3,8 mEq/l a < 5,1 mEq/l). Las dosis medias diarias de Patirómero fueron de 13 g y de 21 g en pacientes con niveles de potasio sérico de 5,1 a < 5,5 mEq/l y de 5,5 a < 6,5 mEq/l, respectivamente. La edad promedio de los pacientes era de 64 años (el 54% de 65 años o más y el 17% de 75 años o más), el 58% eran hombres y el 98% eran caucásicos. Aproximadamente el 97% de los pacientes tenían hipertensión arterial, el 57% tenían diabetes tipo 2 y el 42% tenían insuficiencia cardíaca.

Los resultados de la variable principal de la Parte A, cambio en el nivel de potasio sérico desde el nivel basal hasta la semana 4, se resumen en la **Tabla 1**. El nivel medio de potasio sérico con el tiempo para la población con intención de tratar se resume en la **Figura 1**. Para el criterio de valoración secundario de la Parte A, el 76% (IC 95%: 70-, 81%) de los pacientes tuvieron un nivel de potasio sérico dentro del rango objetivo de 3,8 mEq/l a < 5,1 mEq/l en la semana 4.

Tabla 1: Fase de tratamiento con Patirómero (Parte A): Variable principal

	Potasio basal		Población total (n=237)
	5,1 a < 5,5 mEq/l (n=90)	5,5 a < 6,5 mEq/l (n=147)	
	Potasio sérico (mEq/l)		
Nivel basal, media (DE)	5,31 (0,57)	5,74 (0,40)	5,58 (0,51)
Cambio respecto del nivel basal en la Semana 4, Media ± EE (IC 95%)	-0,65 ± 0,05 (-0,74 a -0,55)	-1,23 ± 0,04 (-1,31, a 1,16)	-1,01 ± 0,03 (-1.07, a 0,95)
Valor p			< 0,001

Figura 1: Media estimada (IC 95%) de potasio sérico central (mEq/l) a lo largo del tiempo



En la Parte B, 107 pacientes con un nivel basal de potasio sérico de 5,5 mEq/l a < 6,5 mEq/l en la Parte A y cuyo nivel de potasio sérico se encontraba dentro el rango objetivo (3,8 mEq/l a < 5,1 mEq/l) en la semana 4 de la Parte A, y que aún recibían SRAA, fueron aleatorizados para continuar recibiendo Patirómero o para recibir placebo a fin de evaluar el efecto del retiro del tratamiento con Patirómero sobre el potasio sérico. En los pacientes aleatorizados para recibir Patirómero, la dosis media diaria fue de 21 g tanto al inicio como durante toda la Parte B.

El criterio de valoración primario de la Parte B fue el cambio en el nivel de potasio sérico desde el nivel basal de la Parte B hasta la primera visita en la que el nivel de potasio sérico del paciente se encontró por primera vez fuera del rango de 3,8 a < 5,5 mEq/l, o hasta la Semana 4 de la Parte B, si el nivel de potasio sérico del paciente permaneció dentro del rango. En la Parte B, el nivel de potasio sérico aumentó 0,72 mEq/l en los pacientes aleatorizados al tratamiento con placebo, frente a ningún cambio en los pacientes que siguieron recibiendo Patirómero. Los resultados se resumen en la **Tabla 2**.

Tabla 2: Fase de retiro aleatorizada, controlada con placebo (Parte B): Variable principal

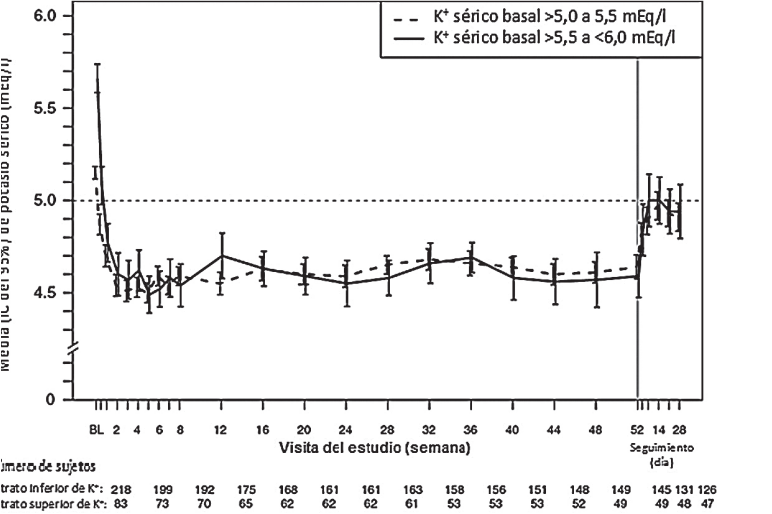
	Placebo (n=52)	Patirómero (n=55)	Diferencia	
			Estimación (IC 95%)	Valor p
Mediana estimada del cambio en el nivel de potasio sérico respecto del nivel basal (mEq/l)	0,72	0,00	0,72 (0,46 - 0,99)	< 0,001

Una cantidad mayor de pacientes tratados con placebo (91%; IC 95%: 83 - 99%) desarrollaron un nivel de potasio sérico ≥ 5,1 mEq/l en cualquier momento durante la Parte B respecto a los tratados con Patirómero (43%; IC 95%: 30 - 56%), $p < 0,001$. Una cantidad mayor de pacientes tratados con placebo (60%; IC 95%: 47 - 74%) desarrollaron un nivel de potasio sérico ≥ 5,5 mEq/l en cualquier momento durante la Parte B en relación a los tratados con Patirómero (15%; IC 95%: 6 - 24%), $p < 0,001$. En la parte B también se evaluó el potencial de Patirómero para permitir el tratamiento concomitante con inhibidor del SRAA: el 52% de los sujetos que recibieron placebo dejaron el tratamiento con el inhibidor de SREE debido a la hiperkalemia recurrente, en comparación con el 5% de los sujetos que recibieron Patirómero.

Estudio de 1 año de duración

El efecto del tratamiento con Patirómero durante un período de hasta 52 semanas fue evaluado en un estudio abierto de 304 pacientes hiperkalémicos con ERC y diabetes mellitus tipo 2 que recibían tratamiento con inhibidores del SRAA. En la Figura 2 se muestra que el efecto del tratamiento sobre el potasio sérico se mantuvo durante el tratamiento continuado. Se produjo una baja incidencia de hipokalemia (2,3%) y la mayoría de los participantes alcanzó (97,7%) y mantuvo los niveles deseados de potasio sérico (durante el período de mantenimiento el nivel de potasio en suero se mantuvo dentro del intervalo deseado durante aproximadamente el 80% del tiempo). En pacientes con un nivel basal de potasio sérico de > 5,0 a 5,5 mEq/l que recibieron una dosis inicial de 8,4 g de Patirómero por día (como una dosis dividida), la dosis media diaria fue de 14 g; en aquellos con un nivel basal de potasio sérico de > 5,5 a < 6,0 mEq/l que recibieron una dosis inicial de 16,8 g de Patirómero por día (como una dosis dividida), la dosis media diaria fue de 20 g durante todo el estudio.

Figura 2: Media (IC del 95%) del nivel de potasio sérico con el tiempo



La capacidad de Patirómero para permitir el tratamiento concomitante con espironolactona se estudió en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en pacientes con insuficiencia cardíaca en los que estaba clínicamente indicado recibir AA. Los pacientes comenzaron con una dosis de espironolactona de 25 mg/día al mismo tiempo que el tratamiento aleatorizado (12,6 g de Patirómero dos veces al día o placebo), y se incrementó hasta 50 mg/día después del día 14 si el potasio sérico estaba entre > 3,5 y ≤ 5,1 mEq/l. De los 105 pacientes que se aleatorizaron y recibieron el tratamiento del estudio (56 con Patirómero; 49 con placebo), la edad media fue de 68,3 años, el 60,6 % fueron hombres, el 97,1 % eran de raza blanca y la tasa de filtrado glomerular estimada (TFGe) media fue de 81,3 ml/min. Los valores medios de potasio sérico iniciales fueron 4,71 mEq/l para el grupo de Patirómero y 4,68 mEq/l para el de placebo. La variable principal de eficacia, cambio del valor del potasio sérico inicial al final del período de tratamiento de 28 días, fue significativamente inferior ($p < 0,001$) en el grupo de Patirómero (media LS [EEM]: -0,21 [0,07] mEq/l) en comparación con el grupo de placebo (media LS [EEM]: + 0,23 [0,07] mEq/l). También hubo menos pacientes en el grupo de Patirómero con valores de potasio sérico > 5,5 mEq/l (7,3% frente al 24,5 %; $p=0,027$) y más pacientes con 50 mg/día de espironolactona (90,9% frente al 73,5 %, $p= 0,022$).

FARMACOCINÉTICA

En un ensayo clínico con radiomarcados realizados en ratas y perros, Patirómero no se absorbió sistémicamente y se excretó en las heces. Un análisis cuantitativo de autorradiografía de cuerpo entero en ratas demostró que la radiactividad se limitó al tracto gastrointestinal, sin un nivel de radiactividad detectable en otros tejidos u órganos. Patirómero actúa uniéndose al potasio del tracto gastrointestinal y, por tanto, la concentración sérica no es relevante para su eficacia. Debido a las características de insolubilidad y no absorbentes del medicamento, no se han podido realizar numerosos estudios farmacocinéticos clásicos.

Patirómero se excreta aproximadamente entre 24 y 48 horas después de la ingesta, dependiendo del tiempo medio de tránsito gastrointestinal.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

De los 666 pacientes tratados con Patirómero en ensayos clínicos, el 59,8% tenía más de 65 años y el 19,8% tenía más de 75 años. No se observaron diferencias en cuanto a la eficacia entre estos pacientes y los de menor edad. Los pacientes con 65 o más años informaron mayor cantidad de reacciones adversas gastrointestinales que los más jóvenes.

Pacientes pediátricos

No se han establecido la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos.

Insuficiencia renal

De los 666 pacientes tratados con Patirómero, el 93% tenía enfermedad renal crónica (ERC). No se requieren ajustes especiales de la dosis para los pacientes con insuficiencia renal.

Interacciones medicamentosas

Patirómero puede unirse a algunos medicamentos orales administrados de forma concomitante, lo que podría disminuir la absorción gastrointestinal de estos.

Como medida de precaución y de acuerdo con los datos que se resumen a continuación, se debe dejar al menos un intervalo de 3 horas entre la administración de Patirómero y la toma de otros medicamentos orales.

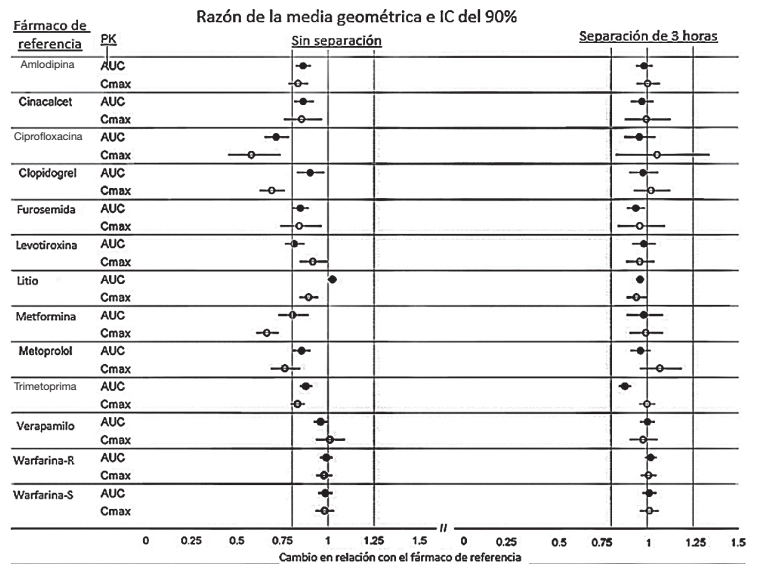
La administración concomitante de Patirómero mostró una menor biodisponibilidad de ciprofloxacina, levotiroxina y metformina. Sin embargo, no se observó ninguna interacción cuando Patirómero y estos medicamentos se tomaron con un intervalo de 3 horas entre ambos (Figura 3).

Los estudios *in vitro* han mostrado una posible interacción de Patirómero con quinidina.

No obstante, la administración concomitante de Patirómero no afectó la biodisponibilidad, medida según el área bajo la curva (AUC) de amlodipina, cinacalcet, clopidogrel, furosemida, litio, metoprolol, trimetoprima, verapamilo y warfarina.

Los estudios *in vitro* no han mostrado ninguna posible interacción de Patirómero con los siguientes principios activos: alopurinol, amoxicilina, apixabán, ácido acetilsalicílico, atorvastatina, cefalexina, digoxina, glipizida, lisinopril, fenitoína, riboflavina, rivaroxabán, espironolactona y valsartán.

Figura 3: Efectos de Patirómero sobre las exposiciones farmacocinéticas de otros medicamentos administrados por vía oral sin separación entre las dosis y con una separación de 3 horas.



POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

La dosis inicial recomendada de **PATERMER®** es de 8,4 g una vez al día. Se recomienda administrar **PATERMER®** por lo menos 3 horas antes o 3 horas después de otros medicamentos orales. (Ver **FARMACOCINÉTICA-Interacciones medicamentosas**). **PATERMER®** se administra por vía oral. **PATERMER®** se debe administrar con alimentos. **PATERMER®** no se debe calentar (por ejemplo, en el microondas) ni se debe agregar a alimentos ni bebidas calientes. **PATERMER®** no se debe tomar en su forma seca, sin preparar.

Ajustes de dosis

Se deben monitorear los niveles de potasio sérico y ajustar la dosis de **PATERMER®** según el nivel de potasio sérico y el rango deseado. Se debe aumentar o reducir la dosis de **PATERMER®**, según sea necesario, para alcanzar la concentración deseada de potasio sérico, hasta una dosis máxima por día de **PATERMER®** de 25,2 g. La dosis puede aumentarse según el nivel de potasio sérico con intervalos de 1 semana o más, en incrementos de 8,4 g.

Preparación de PATERMER®

Preparar cada dosis inmediatamente antes de administrar. Añadir 30 ml de agua en un vaso o taza, luego agregar **PATERMER®** y revolver. Agregar 60 ml de agua, agitar bien y beber de inmediato. Si queda polvo en el vaso después de beber el contenido, debe añadir más agua, mezclar la suspensión y tomarla de forma inmediata. Este proceso se puede repetir según sea necesario para garantizar que se administra toda la dosis.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes que lo componen.

ADVERTENCIAS

Empeoramiento de la motilidad gastrointestinal

Evitar el uso de Patirómero en pacientes con constipación grave, obstrucción intestinal y trastornos de la motilidad intestinal posoperatoria, debido a que Patirómero podría ser inefectivo y empeorar la condición subyacente. Los pacientes con antecedentes de obstrucción intestinal, cirugía gastrointestinal mayor, trastornos gastrointestinales graves o deglutorios no se incluyeron en los estudios clínicos. Con otros quelantes de potasio se han registrado isquemias gastrointestinales graves, antes y durante el tratamiento.

Hipomagnesemia

Patirómero se une al magnesio en el colon, lo que puede dar lugar a hipomagnesemia. En los ensayos clínicos, la hipomagnesemia se informó como una reacción adversa en el 5,3% de los pacientes tratados con Patirómero (ver **REACCIONES ADVERSAS**). Se debe monitorear el magnesio sérico. En caso de ser necesario se debe considerar un suplemento con magnesio en pacientes que desarrollan bajos niveles de magnesio sérico mientras reciben Patirómero.

Información sobre calcio

El medicamento contiene calcio como parte del complejo de contraión. El calcio se libera parcialmente, parte del cual puede ser absorbido. Los riesgos y beneficios de la administración de este medicamento se deben evaluar cuidadosamente en pacientes con riesgo de hipercalcemia.

PRECAUCIONES

Embarazo y lactancia

Embarazo
No existen datos sobre el uso de Patirómero en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos nocivos directos ni indirectos respecto a la toxicidad para la reproducción. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Patirómero durante el embarazo.
Lactancia

Patirómero no es absorbido sistémicamente por la madre, de modo que no se espera que la lactancia implique un riesgo para el lactante.

Para decidir si se debe suspender la lactancia o bien interrumpir/abstenerse del tratamiento con Patirómero, se deben tener en cuenta los beneficios que supone la lactancia para el niño y las ventajas que el tratamiento representa para la madre.

Interacciones medicamentosas

Se aconseja administrar otros medicamentos orales por lo menos 3 horas antes o 3 horas después de Patirómero.

En los estudios clínicos, Patirómero disminuyó la exposición sistémica de algunos medicamentos orales administrados de manera concomitante (ver **FARMACOCINÉTICA**). La unión de Patirómero a otros medicamentos orales podría producir una disminución en la absorción gastrointestinal y pérdida de eficacia si se los toma cerca del horario de administración de Patirómero.

Datos preclínicos sobre seguridad

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

En estudios con radiomarcación en ratas y perros, no se observó absorción sistémica de Patirómero, el cual fue excretado por heces. El análisis autorradiográfico cuantitativo de cuerpo entero en ratas demostró que la radioactividad se limitó al tracto gastrointestinal, sin niveles detectables de radioactividad en ningún otro tejido ni órgano.

En ensayos cromosómicos o de micronúcleos en ratas Patirómero no resultó genotóxico en la prueba de mutación inversa (ensayo de Ames).

No se han realizado estudios de carcinogenicidad.

Patirómero no deterioró la fertilidad en ratas macho o hembra en dosis de hasta 10 veces la dosis máxima recomendada en humanos.

REACCIONES ADVERSAS

Debido a que los ensayos clínicos fueron llevados a cabo en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas con Patirómero no se pueden comparar directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otros fármacos, y podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica.

En los ensayos clínicos de seguridad y eficacia, 666 pacientes adultos recibieron por lo menos una dosis de Patirómero, incluyendo 219 pacientes expuestos durante al menos 6 meses y 149 expuestos durante al menos un año.

Listado tabulado de las reacciones adversas

Los datos que se detallan continuación (Tabla 3) corresponden a un resumen de las reacciones adversas más frecuentes (que se producen en ≥ 2% de los pacientes) en pacientes tratados con Patirómero en esos ensayos clínicos. La mayoría de las reacciones adversas fueron de intensidad leve o moderada. La constipación por lo general desapareció durante el tratamiento.

Tabla 3: Reacciones adversas informadas en ≥ 2% de los pacientes

Reacciones adversas	Pacientes tratados con Patirómero (N=666)
Constipación	7,2%
Hipomagnesemia	5,3%
Diarrea	4,8%
Náuseas	2,3%
Malestar abdominal	2,0%
Flatulencias	2,0%

Durante los estudios clínicos, las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia que condujeron a la suspensión del tratamiento con Patirómero fueron reacciones adversas gastrointestinales (2,7%), incluyendo vómitos (0,8%), diarrea (0,6%), constipación (0,5%) y flatulencias (0,5%).

Se informaron reacciones de hipersensibilidad leves o moderadas en el 0,3% de los pacientes tratados con Patirómero en ensayos clínicos. Dichas reacciones incluyeron edema de los labios.

Alteraciones de laboratorio

Aproximadamente el 4,7% de los pacientes en los ensayos clínicos desarrollaron hipokalemia con un valor de potasio sérico < 3,5 mEq/l.

Aproximadamente el 9% de los pacientes en los ensayos clínicos desarrollaron hipomagnesemia con un valor de magnesio sérico < 1,4 mg/dl.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se han evaluado dosis de Patirómero superiores a 50,4 g por día. Las dosis excesivas de Patirómero podrían producir hipokalemia. Se deben estabilizar los niveles de potasio sérico en caso de que se produzca hipokalemia. Patirómero se excreta aproximadamente entre 24 y 48 horas después de la administración, dependiendo del tiempo medio de tránsito gastrointestinal.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez	Tel.: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas	Tel.: (011) 4654-6648/ 4658-7777
Hospital Fernández	Tel.: (011) 4801-7767/ 4808-2655

PRESENTACIÓN

PATERMER® 8,4 g: Envases conteniendo 4, 30, 60 y 90 sobres.
PATERMER® 16,8 g: Envases conteniendo 30, 60 y 90 sobres.
PATERMER® 25,2 g: Envases conteniendo 30, 60 y 90 sobres.

CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura entre 2°C y 8°C. Si se almacena a temperatura ambiente (25°C), **PATERMER®** debe utilizarse dentro de los 3 meses desde que se sacó de la heladera. Para cualquiera de las condiciones de almacenamiento, no utilizar **PATERMER®** después de la fecha de vencimiento impresa en el empaque. Evitar la exposición al calor excesivo por encima de los 40°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.



ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA, Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 58.811
TUTEUR S.A.C.I.F.I.A.: Av. Eva Perón 5824, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Elaborado en: Fray Cayetano Rodríguez 3520, Ciudadela, Partido de Tres de Febrero, Provincia de Buenos Aires, Argentina.
Dirección Técnica: Alejandra Vardaro, Farmacéutica.