

Pediatriset potilaat

Pediatrisista potilaista (lapsista ja nuorista) ei ole kokemusta (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Suun kautta.

Hoidon kesto

Ketosteril-tabletteja annetaan niin pitkään kuin glomerulusten suodatusnopeus (GFR) on alle 25 ml/min ja samalla proteiinin saanti ravinnosta on korkeintaan 40 g/vrk (aikuisilla).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille

Hyperkalsemia

Potilaat, joilla on synnynnäisiä aminohapposynteesin häiriöitä.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Seerumin kalsiumpitoisuuksia on tarkkailtava säännöllisesti.

Riittävä kalorien saanti on varmistettava.

Jos potilaalla on perinnöllinen fenyyliketonuria, on otettava huomioon, että Ketosteril sisältää fenyylialaniinia.

Seerumin fosfaattipitoisuuksien seuranta on tarpeen, jos potilas saa samanaikaisesti alumiinihydroksidia (ks. kohta 4.5).

Pediatriset potilaat

Kokemusta pediatristen potilaiden hoidosta ei vielä ole.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Kalsiumia sisältävien lääkkeiden samanaikainen anto voi aiheuttaa kohonneita seerumin kalsiumpitoisuuksia tai suurentaa niitä entisestään.

Lääkkeitä, jotka muodostavat vaikealiukoisia yhdisteitä kalsiumin kanssa (esim. tetrasykliinit, kinoliinit, kuten siprofloksasiini ja norfloksasiini, sekä rautaa, fluoria tai estramustiinia sisältävät lääkkeet), ei saa käyttää samaan aikaan Ketosteril-valmisteen kanssa, jotta näiden vaikuttavien aineiden imeytyminen ei häiriintyisi. Näiden lääkkeiden ja Ketosteril-valmisteen oton välin on oltava vähintään kaksi tuntia.

Herkkyyssyvänglykosideille lisääntyy ja siten myös rytmihäiriöiden riski kasvaa, jos Ketosteril suurentaa seerumin kalsiumpitoisuutta (ks. kohta 4.8).

Uremiaoireet paranevat Ketosteril-hoidon aikana. Jos siis potilas käyttää alumiinihydroksidia, tämän lääkkeen annosta on pienennettävä tarvittaessa. Seerumin fosfaattipitoisuuksia on tarkkailtava niiden pienenemisen varalta.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole riittäviä tietoja Ketosteril-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria haitallisia vaikutuksia raskauteen, alkion/sikiön kehitykseen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen (ks. kohta 5.3).

Valmistetta on määrättävä varoen raskaana oleville naisille.

Imetys

Tähän mennessä ei ole kokemuksia valmisteen käytöstä imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Ketosteril-valmistetta koskevia tietoja ei ole.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ketosteril-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti:

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$)

Yleiset ($\geq 1/100, < 1/10$)

Melko harvinaiset ($\geq 1/1000, < 1/100$)

Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$)

Hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

| | |
|--------------------------------------|--|
| | <i>Hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$)</i> |
| <i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</i> | Hyperkalsemia |

Jos hyperkalsemiaa esiintyy, D-vitamiinin saantia on vähennettävä. Jos hyperkalsemia jatkuu, Ketosteril-annosta on pienennettävä ja muiden kalsiumin lähteiden saantia vähennettävä. (Ks. myös kohta 4.5.)

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Ravintovalmisteet, aminohapot, sis. yhdistelmät polypeptidien kanssa, ATC-koodi: V06DD

Ketosteril-tabletteja käytetään kroonisen munuaissairauden ravitsemushoidossa.

Ketosteril-valmisteen avulla turvataan välttämättömien aminohappojen saanti ja minimoidaan aminotyypin saanti.

Imeytymisen jälkeen keto- ja hydroksianalogit transaminoidaan vastaaviksi välttämättömiksi aminohapoiksi poistamalla typpiä ei-välttämättömistä aminohapoista. Aminoryhmien uudelleenkäytön myötä urean muodostus vähenee. Näin ureemisten toksiinien kertyminen vähenee. Keto- ja hydroksihapot eivät aiheuta jäljellä olevien nefronien hyperfiltraatiota. Ketohappoja sisältävät ravintolisät vaikuttavat suotuisasti hypofosfatemiaan ja lisäkilpirauhasten sekundaariseen liikatoimintaan. Lisäksi munuaisten osteodystrofiassa saattaa tapahtua paranemista. Ketosteril-valmisteen käyttö yhdessä hyvin niukasti proteiineja sisältävän ruokavalion kanssa mahdollistaa typen saannin vähentämisen estäen samalla ruokavalion riittämättömän proteiinin saannin ja vajaaravitsemuksen haitallisia seurauksia.

5.2 Farmakokinetiikka

Aminohappojen plasmakinetiikka ja niiden integroituminen aineenvaihduntareitteihin on hyvin osoitettu. On kuitenkin huomioitava, että ureemisilla potilailla usein esiintyvät muutokset plasmapitoisuuksissa eivät näytä johtuvan saatujen aminohappojen imeytymisestä. Imeytymisessä ei siis ole häiriöitä. Plasmapitoisuuksien muutokset näyttävät johtuvan imeytymisen jälkeen tapahtuvasta kinetiikan heikentymisestä, mikä voidaan havaita taudin hyvin varhaisessa vaiheessa.

Terveillä henkilöillä ketohappojen pitoisuudet plasmassa suurenevat 10 minuutin kuluessa suun kautta tapahtuvasta annosta. Ne suurenevat jopa viisinkertaisiksi lähtötilanteeseen nähden. Huippupitoisuudet saavutetaan 20–60 minuutin kuluessa, ja 90 minuutin kuluttua pitoisuudet tasaantuvat lähtötasolle. Imeytyminen ruuansulatuskanavasta on siten hyvin nopeaa. Samaan aikaan tapahtuva ketohappojen ja niitä vastaavien aminohappojen pitoisuuksien suureneminen osoittaa, että ketohapot transaminoituvat hyvin nopeasti. Ketohapoilla on fysiologinen käyttöreitti elimistössä, joten on todennäköistä, että eksogeenisesti tuotetut ketohapot integroituvat hyvin nopeasti metabolisiin sykleihin. Ketohapot noudattavat samoja katabolisia reittejä kuin klassiset aminohapot. Erityisiä tutkimuksia ketohappojen erityksestä ei ole tehty.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, akuutin ja toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, reproduktiotoksisuutta ja genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Ketosteril-valmiste ei ole teratogeeninen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Krosprovidoni

Makrogoli

Magnesiumstearaatti E470b

Maissitärkkelys

Povidoni

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

Talkki

Tabletin päällys

Emäksinen butyloitu metakrylaattikopolymeeri,

Makrogoli

Kinoliinikeltainen E104

Talkki

Titaanidioksidi E171

Triasetiini

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Ulkopakkauksen avaamisen jälkeen pidä läpipainopakkaukset alumiini-monikerroskalvopussissa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Kotelo, jossa on 100 tai 300 kalvopäällysteistä tablettia läpipainopakkauksessa.

Alumiini/PVC-läpipainopakkaus, jossa PVDC-päällyys.

Läpipainopakkaukset on pakattu kuumasaumattuun alumiini-monikerrosmuovikalvopussiin, joka suojaa valolta ja kosteudelta.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Fresenius Kabi AB
751 74 Uppsala
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.1.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ketosteril filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 filmdragerad tablett innehåller:

| | |
|---------------------------------------|-------------------|
| D,L-alfa-ketoisoleucin, kalciumsalt | 67 mg |
| Alfa-ketoleucin, kalciumsalt | 101 mg |
| Alfa-ketofenylalanin, kalciumsalt | 68 mg |
| Alfa-ketovalin, kalciumsalt | 86 mg |
| D,L-alfa-hydroximetionin, kalciumsalt | 59 mg |
| L-lysinacetat | 105 mg |
| motsvarande 75 mg L-lysin | |
| L-treonin | 53 mg |
| L-tryptofan | 23 mg |
| L-histidin | 38 mg |
| L-tyrosin | 30 mg |
| Totalt kväveinnehåll per tablett | 36 mg |
| Kalciuminnehåll per tablett | 1,25 mmol = 50 mg |

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerade tabletter.

Avlånga, gula, med en ungefärlig storlek om 17,2 x 6,6 mm (längd x bredd).

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Profylax mot och behandling av skador orsakade av felaktig eller bristfällig proteinmetabolism hos vuxna patienter med kronisk njursjukdom som behandlas med proteinreducerad kost, dvs. ≤ 40 g/dag. Detta gäller patienter vars glomerulära filtrationshastighet (GFR) är ≤ 25 ml/min/1,73 m².

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Om inget annat förskrivs är dosen för vuxna (70 kg kroppsvikt) 4 till 8 tabletter tre gånger dagligen tillsammans med måltid. Tabletterna ska inte tuggas på grund av illaluktande tablettinnehåll.

Intag tillsammans med måltid underlättar korrekt absorption och metabolism till motsvarande aminosyror.

Pediatrik population

Det finns ingen erfarenhet hos pediatrika patienter, inklusive barn och ungdomar (se avsnitt 4.4).

Administreringsätt

För oral användning.

Behandlingslängd

Ketosteril tabletter används så länge som den glomerulära filtrationshastigheten (GFR) är lägre än 25 ml/min och samtidigt som proteinintaget är begränsat till 40 g/dag eller lägre (hos vuxna).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
Hyperkalcemi.
Patienter med medfödd felaktig aminosyrasyntes.

4.4 Varningar och försiktighet

Kalciumnivån i serum ska övervakas regelbundet.
Tillräckligt intag av kalorier ska säkerställas.
Vid medfödd fenylketonuri ska det uppmärksammas att Ketosteril innehåller fenylalanin.
Vid samtidig administrering av aluminiumhydroxid är övervakning av fosfatnivån i serum nödvändig (se avsnitt 4.5).

Pediatrik population

Hittills finns ingen erfarenhet av användning hos pediatrika patienter.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Samtidig användning av kalciuminnehållande läkemedel kan orsaka eller förvärra förhöjda kalciumnivåer i serum.

Läkemedel som bildar svårslösliga ämnen med kalcium (tex tetracykliner, kinoloner som ciprofloxacin och norfloxacin, liksom läkemedel som innehåller järn, fluor eller estramustin) ska inte användas samtidigt som Ketosteril för att undvika störd absorption av de aktiva substanserna. Ett intervall på minst två timmar ska gå mellan intag av Ketosteril och dessa läkemedel.

Känsligheten för vissa hjärtaktiva glykosider och därmed risken för arytmier, kommer att öka om Ketosteril ger förhöjda kalciumnivåer i serum (se avsnitt 4.8).

Uremiska symtom förbättras under behandling med Ketosteril. Om aluminiumhydroxid används kan det därför vara nödvändigt att minska dosen av detta läkemedel. Fosfatnivåerna i serum ska övervakas för att upptäcka denna minskning.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inte tillräcklig data från användning av Ketosteril hos gravida kvinnor.
Djurstudier indikerar inga direkt eller indirekt skadliga effekter med avseende på graviditet, embryo/fosterutveckling, förlossning eller postnatal utveckling (se avsnitt 5.3).
Försiktighet ska vidtagas vid förskrivning till gravida kvinnor.

Amning

Hittills finns ingen erfarenhet av användning vid amning.

Fertilitet

Det finns ingen tillgänglig data för Ketosteril.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Biverkningsfrekvensen anges enligt följande:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

| | |
|---------------------------------|--|
| | <i>Mycket sällsynta (<1/10 000)</i> |
| <i>Metabolism och nutrition</i> | Hyperkalcemi |

Om hyperkalcemi uppstår, ska intaget av vitamin D minskas. Om hyperkalcemin kvarstår måste dosen av Ketosteril sänkas liksom intaget av andra kalciumkällor (se även avsnitt 4.5).

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga näringspreparat, Aminosyror, inkl kombinationer med polypeptider, ATC-kod: V06DD

Ketosteril tablett används som nutritionsbehandling vid kronisk njursjukdom.

Ketosteril tillåter intag av essentiella aminosyror samtidigt som intaget av aminokväve hålls på en låg nivå.

Efter absorption transamineras keto- och hydroxianalogerna till motsvarande essentiella aminosyror genom att ta kväve från icke essentiella aminosyror. På så sätt minskas bildning av urea genom återanvändning av aminogruppen. Därmed reduceras ackumuleringen av uremiska toxiner. Keto- och hydroxysyror inducerar inte hyperfiltration i kvarvarande nefroner. Supplement som innehåller ketosyra utövar en positiv effekt på renal hyperfosfatemi och sekundär hyperparatyroidism. Dessutom kan renal osteodystrofi förbättras. Användning av Ketosteril i kombination med kost med mycket lågt

proteininnehåll tillåter minskat kväveintag samtidigt som de skadliga konsekvenserna av inadekvat proteinkost och malnutrition förhindras.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Plasmakinetiken hos aminosyror och deras integrering i metabolismen är väletablerade. Det ska dock noteras att hos uremiska patienter verkar orsaken till förändrade plasmanivåer, vilket är vanligt förekommande hos dessa patienter, inte vara absorptionen av tillförda aminosyror dvs. absorptionen i sig själv är inte störd. De förändrade plasmanivåerna verkar bero på försämrad kinetik efter absorptionen, vilket kan påvisas i ett väldigt tidigt stadium av sjukdomen.

I friska individer ökar plasmakoncentrationerna av ketosyror inom 10 minuter efter oralt intag. Förhöjningar upp till 5 gånger utgångskoncentrationerna uppnås. Högsta koncentrationerna uppstår inom 20-60 minuter och efter 90 minuter stabiliseras koncentrationerna i nivå med utgångsläget. Gastrointestinal absorption är alltså mycket snabb. Den samtidiga höjningen av koncentrationerna för ketosyror och motsvarande aminosyror visar att ketosyrorna transamineras mycket snabbt. På grund av normal fysiologisk användning av ketosyror i kroppen är det troligt att exogent tillförda ketosyror mycket snabbt integreras i metabolismen. Ketosyror följer samma katabola nedbrytningsvägar som för klassiska aminosyror. Inga särskilda studier vad gäller utsöndring av ketosyror har hittills utförts.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, akut och allmäntoxicitet, reproduktionseffekter och gentoxicitet visade inte några särskilda risker för människa. Ketosteril uppvisar inga teratogena egenskaper.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Krospovidon

Makrogol

Magnesiumstearat E470b

Majsstärkelse

Povidon

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

Talk

Filmdragering

Butylerad metakrylatsampolymer, basisk

Makrogol

Kinolingult E104

Talk

Titandioxid E171

Triacetin

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Efter öppnande av den omslutande påsen, förvara tablettblistren i påsen bestående av flera aluminiumskikt. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kartong med 100 eller 300 filmdragerade tabletter i blister.

Blisterförpackningen består av aluminium/PVC belagd med PVDC.

Blistren är förpackade i en förseglad påse bestående av plastfilm och flera aluminiumskikt för ytterligare skydd från ljus och fukt.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Fresenius Kabi AB
751 74 Uppsala
Sverige

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

14.1.2021