

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Lokelma 5 g prašek za peroralno suspenzijo
Lokelma 10 g prašek za peroralno suspenzijo

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Lokelma 5 g prašek za peroralno suspenzijo

Ena vrečica vsebuje 5 g natrijevega cirkonijevega ciklosilikata.
Ena 5 g vrečica vsebuje približno 400 mg natrija.

Lokelma 10 g prašek za peroralno suspenzijo

Ena vrečica vsebuje 10 g natrijevega cirkonijevega ciklosilikata.
Ena 10 g vrečica vsebuje približno 800 mg natrija.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za peroralno suspenzijo

bel do siv prašek

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Lokelma je indicirano za zdravljenje hiperkaliemije pri odraslih bolnikih (glejte poglavji 4.4 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli, vključno s starejšimi

Obdobje korekcije

Priporočeni začetni odmerek zdravila Lokelma je 10 g trikrat na dan peroralno kot suspenzija v vodi. Ko je dosežena normokaliemija, je treba upoštevati shemo za vzdrževalno zdravljenje (glejte spodaj).

Praviloma je normokaliemija dosežena v 24 do 48 urah. Če je bolnik tudi po 48 urah zdravljenja še vedno hiperkaliemičen, je treba enako shemo nadaljevati dodatnih 24 ur. Če normokaliemija ni dosežena niti po 72 urah zdravljenja, je treba razmisliti o drugih načinih zdravljenja.

Obdobje vzdrževanja

Ko je normokaliemija dosežena je treba uvesti najmanjši učinkoviti odmerek zdravila Lokelma za preprečevanje ponovne hiperkaliemije. Priporočeni začetni odmerek je 5 g enkrat na dan, ki ga je nato mogoče prilagoditi navzgor do 10 g enkrat na dan ali navzdol do 5 g vsak drugi dan, kot je

potrebno za ohranitev normalne koncentracije kalija. Za vzdrževalno zdravljenje se ne sme uporabljati več kot 10 g zdravila enkrat na dan.

Med zdravljenjem je treba redno kontrolirati koncentracijo kalija v serumu. Pogostnost kontrol je odvisna od različnih dejavnikov, med drugim od uporabe drugih zdravil, napredovanja kronične ledvične bolezni in prehranskega vnosa kalija.

Če se pojavi huda hipokaliemija, je treba uporabo zdravila Lokelma prekiniti in bolnika ponovno oceniti.

Bolniki na kronični hemodializi

Bolniki na dializi morajo dobiti zdravilo Lokelma le tiste dni, ko nimajo dialize. Priporočeni začetni odmerek je 5 g enkrat na dan. Za doseganje normokaliemije (4,0-5,0 mmol/l) je odmerek mogoče tedensko povečevati ali zmanjševati na podlagi koncentracije kalija v serumu pred dializo po dolgem meddializnem obdobju (LIDI – long inter dialytic interval). Odmerek je mogoče prilagajati v enotedenskih presledkih v korakih po 5 g do 15 g na dan na dneve, ko bolnik nima dialize. Med prilagajanjem odmerka je priporočljivo vsak teden kontrolirati kalij v serumu; ko je dosežena normokaliemija, je treba kalij redno kontrolirati (npr. vsak mesec ali pa pogosteje na podlagi klinične presoje, vključno z upoštevanjem sprememb prehranskega vnosa kalija ali zdravil, ki vplivajo na kalij v serumu).

Izpuščeni odmerek

Bolnikom je treba naročiti, naj v primeru izpuščenega odmerka vzamejo naslednji običajni odmerek ob običajnem času.

Posebne populacije

Bolniki z okvaro ledvic/jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter ali ledvic spremembe običajnega odmerka niso potrebne.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Lokelma pri otrocih in mladostnikih (< 18 let) nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

za peroralno uporabo

Suspenzijo lahko bolnik popije s hrano ali brez nje.

Za navodila glede priprave suspenzije glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Koncentracija kalija v serumu

Koncentracijo kalija v serumu je treba kontrolirati, če je to klinično indicirano, med drugim po spremembi zdravil, ki vplivajo na koncentracijo kalija v serumu (npr. zaviralci sistema renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) in diuretiki) in po titriranju odmerka zdravila Lokelma.

Hipokaliemija

Lahko se pojavi hipokaliemija (glejte poglavje 4.8). Za preprečitev zmerne do hude hipokaliemije je v takšnih primerih lahko potrebna prilagoditev odmerka, kot je opisano pri odmerjanju za vzdrževanje. Pri bolnikih s hudo hipokaliemijo je treba uporabo zdravila Lokelma prekiniti in bolnika ponovno oceniti.

Podaljšanje intervala QT

Med obdobjem korekcije hiperkaliemije se lahko pojavi podaljšanje intervala QT. To je fiziološka posledica znižanja koncentracije kalija v serumu.

Tveganje za medsebojno delovanje z rentgenskimi žarki

Natrijev cirkonijev ciklosilikat je lahko neprepusten za rentgenske žarke. Če mora bolnik opraviti rentgensko slikanje trebuha, mora radiolog upoštevati to dejstvo.

Predrtje črevesa

Tveganje za predrtje črevesa med uporabo zdravila Lokelma trenutno ni znano. Med uporabo zdravila Lokelma niso poročali o primerih predrtja črevesa. Ker pa je bilo predrtje črevesa opisano pri polimerih, ki delujejo v prebavilih, je treba posebno pozornost nameniti znakom in simptomom, povezanim s predrtjem črevesa.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje približno 400 mg natrija na 5-gramski odmerek; kar je enako 20 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g. Zdravilo Lokelma je zdravilo z visoko vsebnostjo natrija. To je treba še posebno upoštevati pri bolnikih, ki so na dieti z majhnim vnosom soli.

Omejitve kliničnih podatkov

Huda hiperkaliemija

Izkušenj pri bolnikih s koncentracijo kalija v serumu nad 6,5 mmol/l je malo.

Dolgotrajna izpostavljenost

Klinična preskušanja z zdravilom Lokelma niso obsegala izpostavljenosti, daljše od enega leta.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vpliv drugih zdravil na natrijev cirkonijev ciklosilikat

Natrijev cirkonijev ciklosilikat se v telesu ne absorbira in ne presnavlja, zato ni pričakovati, da bi druga zdravila vplivala na farmakološko delovanje natrijevega cirkonijevega ciklosilikata.

Vpliv natrijevega cirkonijevega ciklosilikata na druga zdravila

Ker se natrijev cirkonijev ciklosilikat v telesu ne absorbira, se ne presnavlja in se ne veže na druga zdravila v pomembni meri, je učinkov na druga zdravila malo. Natrijev cirkonijev ciklosilikat lahko z absorpcijo vodikovih ionov prehodno zviša pH vrednost v želodcu in spremeni topnost in absorpcijsko kinetiko sočasno uporabljenih zdravil, katerih biološka uporabnost je odvisna od pH vrednosti. V klinični študiji medsebojnega delovanja zdravil pri zdravih osebah sočasna uporaba natrijevega cirkonijevega ciklosilikata z amlodipinom, klopidogrelom, atorvastatinom, furosemidom, glipizidom, varfarinom, losartanom ali levotiroksinom ni povzročila klinično pomembnega medsebojnega delovanja zdravil. Tako kot velja za sočasno uporabo dabigatrana z drugimi modifikatorji želodčne kisline, sta bili vrednosti C_{max} in AUC dabigatrana med sočasno uporabo z natrijevim cirkonijevim ciklosilikatom približno 40 % nižji. Odmerka nobenega od teh zdravil ni treba prilagoditi, prav tako ni potreben ločen čas uporabe. Vendar pa je treba natrijev cirkonijev ciklosilikat uporabiti vsaj 2 uri pred ali 2 uri po peroralni uporabi zdravil, katerih biološka uporabnost je klinično pomembno odvisna od pH v želodcu.

Primeri zdravil, ki jih je treba uporabiti ali 2 uri pred ali po uporabi natrijevega cirkonijevega ciklosilikata, da bi preprečili možna medsebojna delovanja zaradi povečanja želodčnega pH, so azolski antimikotiki (ketokonazol, itrakonazol in posakonazol), zdravila proti HIV (atazanavir, nelfinavir, indinavir, ritonavir, sakvinavir, raltegravir, ledipasvir in rilpivirin) in zaviralci tirozin-kinaze (erlotinib, dasatinib in nilotinib).

Natrijev cirkonijev ciklosilikat je mogoče sočasno, brez časovnega zamika uporabiti skupaj s peroralnimi zdravili, katerih biološka uporabnost ni odvisna od pH.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi natrijevega cirkonijevega ciklosilikata pri nosečnicah ni. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Zaradi previdnosti se je uporabi zdravila Lokelma med nosečnostjo bolje izogibati.

Dojenje

V študiji po skotitvi pri podganah so ugotovili, da izpostavljenost samice matere natrijevemu cirkonijevega ciklosilikatu ni vplivala na postnatalni razvoj. Natrijev cirkonijev ciklosilikat se zaradi svojih fizikalno-kemičnih lastnosti ne absorbira sistemsko in ni pričakovati, da bi se izločal v mleku. Ni pričakovati, da bi zdravilo vplivalo na dojenega novorojenčka/dojenčka, ker je sistemska izpostavljenost doječe ženske zdravilu Lokelma zanemarljiva. Natrijev cirkonijev ciklosilikat se lahko uporablja med obdobjem dojenja.

Plodnost

Pri podganah in kuncih niso ugotovili neželenih učinkov na razvoj zarodka in ploda.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Lokelma nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Najpogosteje poročani neželeni učinki so bili hipokaliemija (4,1 %) in z edemi povezani dogodki (5,7 %).

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Varnostne značilnosti zdravila Lokelma so ocenili v kliničnih preskušanjih, ki so zajela 1760 bolnikov; 507 bolnikov je bilo izpostavljenih eno leto.

Neželeni učinki, ugotovljeni v kontroliranih preskušanjih, so prikazani v Preglednici 1. Pogostnost neželenih učinkov je razvrščena po naslednji konvenciji: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni (od $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki (od $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznan (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 1: Seznam neželenih učinkov v kliničnih študijah

Organski sistem	Pogosti
Presnovne in prehranske motnje	hipokaliemija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	z edemi povezani dogodki

Opis izbranih neželenih učinkov

Hipokaliemija

V kliničnih preskušanjih se je pri 4,1 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Lokelma, pojavila hipokaliemija s kalijem v serumu pod 3,5 mmol/l; razrešili so jo s prilagoditvijo odmerka ali prekinitvijo uporabe zdravila Lokelma.

Z edemi povezani dogodki

Z edemi povezani dogodki, vključno s preobremenitvijo s tekočino, zastajanjem tekočine, generaliziranimi edemi, hipervolemijo, lokaliziranimi edemi, perifernimi edemi in perifernim otekanjem, so bili zabeleženi pri 5,7 % bolnikov, ki so prejeli zdravilo Lokelma. Te učinke so opazili le v vzdrževalni fazi in so bili pogostejši pri bolnikih, zdravljenih s 15 g. Do 53 % je bilo obvladanih z uvedbo diuretika ali prilagoditvijo odmerka diuretika; preostali niso potrebovali

zdravljenja.

Dolgotrajna izpostavljenost

V 2 kliničnih študijah z odprto izpostavljenostjo zdravilu Lokelma v obdobju do 1 leta pri 874 preiskovancih so raziskovalci poročali o naslednjih neželenih učinkih: učinki na prebavila [zaprtost (2,9 %), driska (0,9 %), bolečine v trebuhu/napihnjnost (0,5 %), navzea (1,6 %) in bruhanje (0,5 %)] in preobčutljivostne reakcije [izpuščaj (0,3 %) in srbenje (0,1 %)]. Ti učinki so bili blagi do zmerni, noben ni bil prijavljen kot resen in so na splošno minili med nadaljevanjem zdravljenja. Zaradi odprtega načrta te študije ni mogoče dokončno ugotoviti vzročne povezanosti med temi učinki in zdravilom Lokelma.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje natrijevega cirkonijevega ciklosilikata lahko povzroči hipokaliemijo. Kalij v serumu je treba kontrolirati in dodajati kalij, kot je potrebno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje hiperkaliemije in hiperfosfatemije,
Oznaka ATC: V03AE10

Mehanizem delovanja

Natrijev cirkonijev ciklosilikat je nepolimeren neorganski prašek, ki se ne absorbira. Ima enakomerno mikroporozno zgradbo, ki prednostno sprejema kalij v zameno za vodikove in natrijeve katione. Natrijev cirkonijev ciklosilikat je *in vitro* visoko selektiven za kalijeve ione, celo v prisotnosti drugih kationov, na primer kalcija in magnezija. Natrijev cirkonijev ciklosilikat sprejema kalijeve ione v celotnih prebavilih in zmanjša koncentracijo prostega kalija v svetlini prebavil. Tako zniža koncentracijo kalija, poveča izločanje kalija v blatu in odpravi hiperkaliemijo.

Farmakodinamični učinki

Natrijev cirkonijev ciklosilikat začne zniževati koncentracijo kalija v serumu že 1 uro po zaužitju in normokaliemija je praviloma lahko dosežena v 24 do 48 urah. Natrijev cirkonijev ciklosilikat ne vpliva na koncentracijo kalcija ali magnezija v serumu in tudi ne na izločanje natrija v urinu. Obstaja tesna povezava med izhodiščno koncentracijo kalija v serumu in velikostjo učinka; bolnikom z višjo začetno koncentracijo kalija se pojavijo večja znižanja kalija v serumu. Izločanje kalija v urinu se zmanjša; to je posledica zmanjšanja koncentracije kalija v serumu. V študiji zdravih oseb, ki so štiri dni prejemale 5 g ali 10 g zdravila Lokelma enkrat na dan, je od odmerka odvisno znižanje koncentracije kalija v serumu in zmanjšanje celotnega izločanja kalija v urinu spremljalo povprečno povečanje izločanja kalija v blatu. Statistično značilnih sprememb v izločanju natrija v urinu niso

ugotovili.

Izvedli niso nobenih študij, ki bi raziskovale farmakodinamiko natrijevega cirkonijevega ciklosilikata glede na to, ali je zdravilo uporabljeno s hrano ali brez nje.

Dokazano je, da natrijev cirkonijev ciklosilikat *in vitro* in *in vivo* veže tudi amonijev ion, ga tako odstranjuje in zvišuje koncentracijo bikarbonata v serumu. Bolnikom, ki so prejeli zdravilo Lokelma, se je bikarbonat zvišal za 1,1 mmol/l s 5 g enkrat na dan, za 2,3 mmol/l z 10 g enkrat na dan in za 2,6 mmol/l s 15 g enkrat na dan; tistim, ki so prejeli placebo, se je povprečno zvišal za 0,6 mmol/l. V okolju, kjer niso bili kontrolirani drugi dejavniki, ki vplivajo na renin in aldosteron, je zdravilo Lokelma doseglo od odmerka neodvisno spremembo povprečne koncentracije aldosterona v serumu (razpon: -30 % do -31 %), v primerjavi s placebom (+14 %). Doslednega učinka na sistolični ali diastolični krvni tlak niso opazili.

Poleg tega so v skupinah, ki sta prejeli 5 g in 10 g trikrat na dan, opazili povprečno znižanje dušika sečnine v krvi (5 g: sprememba 1,1 mg/dl, 10 g: sprememba 2,0 mg/dl), medtem ko so med prejemniki placeba in nizkega odmerka natrijevega cirkonijevega ciklosilikata opazili majhno povprečno zvečanje (placebo: 0,8 mg/dl, nizki odmerek zdravila: 0,3 mg/dl).

Klinična učinkovitost in varnost

Učinek zdravila Lokelma na znižanje kalija so dokazali tudi v treh randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih preskušanjih pri bolnikih s hiperkaliemijo. Vse tri študije so preverjale začetni učinek zdravila Lokelma na odpravo hiperkaliemije v 48-urnem obdobju, dve študiji pa sta preverjali tudi vzdrževanje doseženega normokaliemičnega učinka. Vzdrževalne študije so vključile bolnike s kronično boleznijo ledvic (58 %), srčnim popuščanjem (10 %), sladkorno boleznijo (62 %) in zdravljenjem z zaviralci RAAS (68 %). Poleg tega sta dve odprti vzdrževalni študiji preverjali dolgoročno varnost zdravila Lokelma. Teh pet študij je zajelo 1760 bolnikov, ki so dobivali odmerke zdravila Lokelma; 507 bolnikov je bilo zdravljenih vsaj 360 dni. Poleg tega so učinkovitost in varnost zdravila Lokelma raziskali v dvojno slepem, s placebom nadzorovanem preskušanju pri 196 bolnikih na kronični hemodializi s hiperkaliemijo, ki so 8 tednov prejeli odmerke zdravila Lokelma. V teh študijah je zdravilo Lokelma znižalo kalij v serumu in ohranilo normalno koncentracijo kalija v serumu ne glede na osnovni vzrok hiperkaliemije, starost, spol, raso, sočasne bolezni ali sočasno uporabo zaviralcev RAAS. Prehranskih omejitev ni bilo; bolnikom je bilo naročeno, naj nadaljujejo svojo običajno prehrano brez specifičnih sprememb.

Študija 1

Dvofazna, s placebom kontrolirana študija uporabe za korekcijo in vzdrževanje

Izvedeno je bilo dvodelno dvojno slepo, randomizirano, s placebom kontrolirano klinično preskušanje 753 bolnikov (povprečna starost 66 let, razpon: od 22 do 93 let) s hiperkaliemijo (od 5 do \leq 6,5 mmol/l, povprečna izhodiščna koncentracija kalija 5,3 mmol/l); preskušanje je vključilo bolnike s kronično ledvično boleznijo, srčnim popuščanjem, sladkorno boleznijo in bolnike, ki so prejeli zaviralce RAAS.

Med obdobjem korekcije so bolnike randomizirali na prejetje zdravila Lokelma (1,25 g, 2,5 g, 5 g ali 10 g) ali placeba, uporabljenih trikrat na dan v prvih 48 urah (preglednica 2).

Preglednica 2. Obdobje korekcije (Študija 1): Odstotek normokaliemičnih preiskovancev po 48 urah uporabe zdravila Lokelma

	Zdravilo Lokelma v odmerku trikrat na dan				
	Placebo	1,25 g	2,5 g	5 g	10 g
N	158	154	141	157	143
Izhodiščni kalij v serumu, mmol/l	5,3	5,4	5,4	5,3	5,3
Normokaliemičnih po 48 urah, %	48	51	68	78	86
Vrednost p v primerjavi s placebom		NZ	< 0,001	< 0,001	< 0,001

NZ: neznačilno

Zdravilo Lokelma v odmerku 10 g trikrat na dan je po 48 urah znižalo kalij v serumu za 0,7 mmol/l ($p < 0,001$ v primerjavi s placebom); statistično značilno znižanje kalija za 14 % je bilo opaziti že

1 uro po 1. odmerku. Odziv na zdravilo Lokelma je bil največji pri bolnikih, ki so imeli začetno koncentracijo kalija najvišjo. Bolnikom, ki so imeli koncentracijo kalija pred zdravljenjem več kot 5,5 mmol/l (povprečna izhodiščna koncentracija 5,8 mmol/l), se je ta po 48 urah v povprečju znižala za 1,1 mmol/l, medtem ko se je tistim, ki so imeli začetno koncentracijo kalija 5,3 mmol/l ali manj, ob največjem odmerku kalij v povprečju znižal za 0,6 mmol/l.

Bolnike, ki so po uporabi zdravila Lokelma med obdobjem korekcije dosegli normokaliemijo, so ponovno randomizirali, in sicer bodisi na placebo enkrat na dan bodisi na zdravilo Lokelma enkrat na dan v enakem odmerku, kot so ga med obdobjem korekcije prejeli trikrat na dan (preglednica 3).

Preglednica 3. Obdobje vzdrževanja (12 dni, Študija 1): Povprečno število dni z normokaliemijo

Odmerek zdravila Lokelma med obdobjem korekcije	Zdravljenje med obdobjem vzdrževanja (enkrat na dan)				Vrednost p v primerjavi s placebom
	Placebo	Zdravilo Lokelma			
	n	Dnevi	n	Dnevi	
1,25 g trikrat na dan	41	7,6	49	7,2	NZ
2,5 g trikrat na dan	46	6,2	54	8,6	0,008
5 g trikrat na dan	68	6,0	64	9,0	0,001
10 g trikrat na dan	61	8,2	63	10,2	0,005

NZ: neznačilno

Na koncu obdobja vzdrževanja, ko zdravila Lokelma niso več uporabljali, se je povprečna koncentracija kalija znova zvišala skoraj na izhodiščno raven.

Študija 2

Večfazna, s placebom kontrolirana vzdrževalna študija z dodatno odprto fazo

Med korekcijskim obdobjem v študiji je 258 bolnikov s hiperkaliemijo (izhodiščno povprečje 5,6, razpon od 4,1 do 7,2 mmol/l) 48 ur prejelo 10 g zdravila Lokelma trikrat na dan. Znižanje kalija so opazili 1 uro po prvem 10 g odmerku zdravila Lokelma. Mediani čas do normokaliemije je bil 2,2 ure; 66 % bolnikov je doseglo normokaliemijo v 24 urah in 88 % v 48 urah. Odziv je bil večji pri bolnikih s hujšo hiperkaliemijo. Pri bolnikih z izhodiščnim kalijem v serumu < 5,5 mmol/l se je kalij znižal za 0,8 mmol/l, pri tistih s 5,5 do 5,9 mmol/l za 1,2 mmol/l in pri tistih z ≥ 6 mmol/l za 1,5 mmol/l.

Bolnike, ki so dosegli normokaliemijo (koncentracijo kalija od 3,5 do 5 mmol/l), so dvojno slepo randomizirali na enega od treh odmerkov zdravila Lokelma [5 g (n = 45), 10 g (n = 51) ali 15 g (n = 56)] ali placebo (n = 85), uporabljene enkrat na dan 28 dni (dvojno slepo, randomizirano obdobje odtegnitve).

Delež oseb s povprečnim kalijem v serumu < 5,1 mmol/l od 8. do 29. dneva (tritedensko obdobje) študije je bil v skupinah s 5 g, 10 g in 15 g zdravila Lokelma enkrat na dan večji (80 %, 90 % in 94 %, v tem zaporedju) kot s placebom (46 %). Ugotovili so povprečno znižanje kalija v serumu za 0,77 mmol/l, 1,10 mmol/l, 1,19 mmol/l in 0,44 mmol/l, v tem zaporedju, in deleži preiskovancev, ki so ostali normokaliemični, so bili z odmerki 5 g, 10 g, 15 g zdravila Lokelma enkrat na dan in s placebom 71 %, 76 %, 85 % in 48 %, v tem zaporedju.

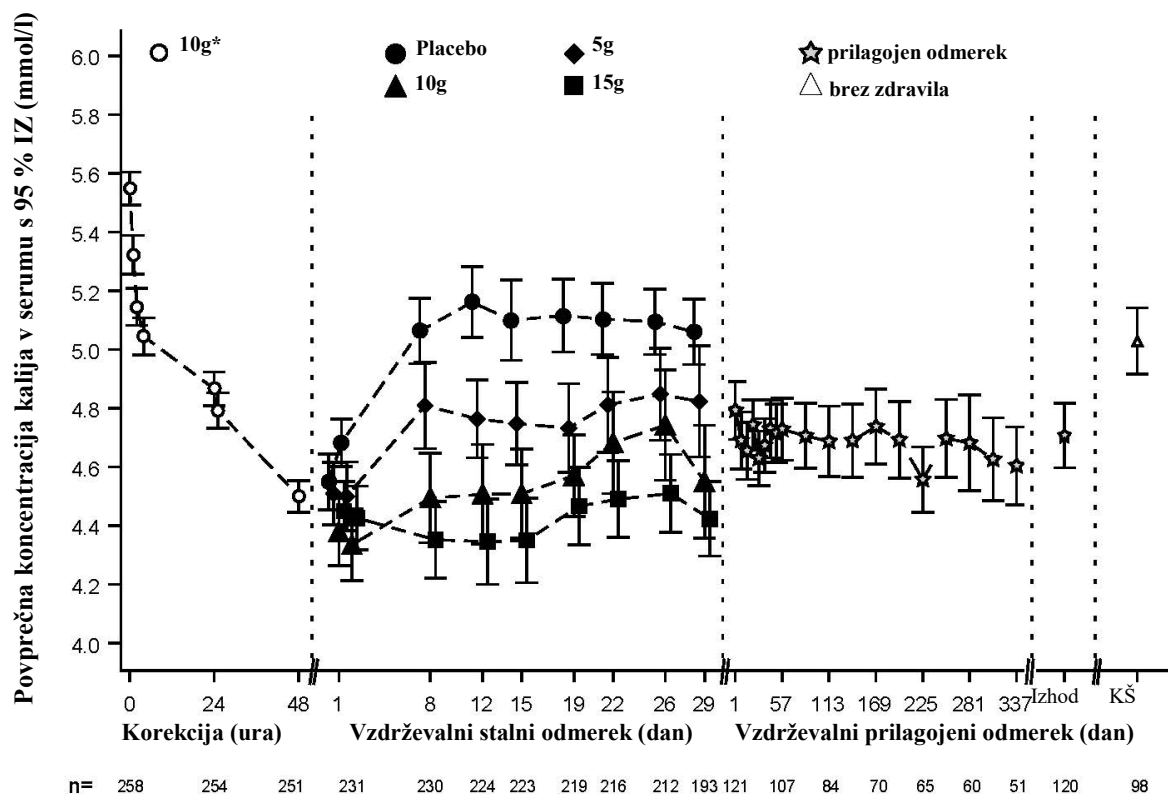
Rezultati (odprtega) obdobja vzdrževanja s titriranjem zdravila Lokelma: 123 bolnikov je vstopilo v 11-mesečno odprto obdobje podaljšanja. Delež preiskovancev s povprečno koncentracijo kalija v serumu < 5,1 mmol/l je bil 88 %, povprečna koncentracija kalija v serumu je bila 4,66 mmol/l in delež meritev kalija v serumu pod 3,5 mmol/l je bil manj kot 1 %, od 3,5 do 5,1 mmol/l 77 % in od 3,5 do 5,5 mmol/l 93 %, ne glede na druge dejavnike, ki lahko vplivajo na kalij v serumu. Zdravljenje se je prenehalo ob izhodu iz študije (365. dan).

Kaplan-Meierjeve ocene časa do ponovitve za fazo vzdrževanja so pokazale, da je čas do ponovitve

odvisen od odmerka; s srednjim časom v razponu od 4 do 21 dni za 5 g odmerek, odvisno od izhodiščne vrednosti kalija v serumu. Kalij v serumu je treba redno kontrolirati in odmerek zdravila Lokelma titrirati, kot je opisano v poglavju 4.2, Odmerjanje in način uporabe.

Slika 1 prikazuje povprečno koncentracijo kalija v serumu med fazo korekcije in vzdrževanja študije.

Slika 1: Obdobje korekcije in vzdrževanja (Študija 2): povprečna koncentracija kalija v serumu skozi čas s 95 % IZ



Izhod = zadnji obisk v okviru 1 dne po zadnjem odmerku, KŠ = konec študije (7 dni +/- 1 dan po zadnjem odmerku)

*Uporabljeno trikrat na dan.

Študija 3

Študija pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo in hiperkaliemijo

Študija je bila dvojno slepa, s placebom kontrolirana študija povečevanja odmerka pri 90 bolnikih (60 bolnikov z zdravilom Lokelma, 30 kontrolnih bolnikov), ki so imeli izhodiščno eGFR od 30 do 60 ml/min/1,73 m² in hiperkaliemijo (izhodiščni kalij v serumu 5,2 mmol/l, razpon od 4,6 do 6,0 mmol/l). Bolnike so randomizirali na prejemanje naraščajočih odmerkov zdravila Lokelma (0,3 g, 3 g in 10 g) ali na placebo, uporabljene trikrat na dan ob obrokih za dva do štiri dni. Primarni opazovani dogodek je bil delež spremembe kalija v serumu od izhodišča v uvodnih 2 dnevih zdravljenja. Preskušanje je v primerjavi s placebom doseglo primarni opazovani dogodek učinkovitosti z odmerkoma 3 g in 10 g zdravila Lokelma. Zdravilo Lokelma je v odmerku 10 g doseglo povprečno največje znižanje za 0,92 mmol/l in v odmerku 3 g za 0,43 mmol/l. Štiriindvajseturno zbiranje urina je pokazalo, da je zdravilo Lokelma zmanjšalo izločanje kalija v urinu v primerjavi z izhodiščem za 15,8 mmol/24 ur v primerjavi z zvišanjem za 8,9 mmol/24 ur pri placebo (p < 0,001). Izločanje natrija se v primerjavi s placebom ni spremenilo (10 g zvišanje za 25,4 mmol/24 ur, placebo zvišanje za 36,9 mmol/24 ur (neznačilno)).

Študija 4

Dvofazna, multicentrična, odprta študija varnosti in učinkovitosti z več odmerki

Učinke dolgotrajne (do 12-mesečne) uporabe zdravila Lokelma so ocenili v tej študiji pri 751 preiskovancih s hiperkaliemijo (izhodiščno povprečje 5,59 mmol/l, razpon od 4,3 do 7,6 mmol/l).

Med sočasnimi boleznimi so bile kronična ledvična bolezen (65 %), sladkorna bolezen (64 %), srčno popuščanje (15 %) in hipertenzija (83 %). Diuretike je uporabljalo 51 % preiskovancev in zaviralce RAAS 70 % preiskovancev. Med fazo korekcije so 10 g zdravila Lokelma uporabljali trikrat na dan vsaj 24 ur in do 72 ur. Preiskovanci, ki so v 72 urah dosegli normokaliemijo (3,5-5,0 mmol/l, vključno), so vstopili v vzdrževalno fazo študije. Vsi preiskovanci v vzdrževalni fazi so prejeli zdravilo Lokelma v začetnem odmerku 5 g enkrat na dan; ta odmerek je bilo mogoče povečevati po 5 g enkrat na dan (do največ 15 g enkrat na dan) ali zmanjševati (do najmanj 5 g enkrat vsak drugi dan) glede na shemo titiranja.

Normokaliemijo je v fazi korekcije po 24 urah doseglo 494/748 (66 %) preiskovancev, po 48 urah 563/748 (75 %) in po 72 urah 583/748 (78 %); povprečno znižanje kalija v serumu je bilo po 24 urah 0,81 mmol/l (n = 748), po 48 urah 1,02 mmol/l (n = 104) in po 72 urah 1,10 mmol/l (n = 28).

Normokaliemija je bila odvisna od izhodiščne koncentracije kalija: preiskovanci z najvišjimi izhodiščnimi koncentracijami kalija v serumu so po začetku študije dosegli najizrazitejše zmanjšanje, a z najmanjšim deležem preiskovancev, ki so dosegli normokaliemijo. Sto šestindvajset (126) bolnikov je imelo izhodiščno koncentracijo kalija v serumu $\geq 6,0$ mmol/l (povprečni izhodiščni kalij 6,28 mmol/l). Pri teh preiskovancih je bilo povprečno znižanje ob koncu faze korekcije 1,37 mmol/l.

Preglednica 4. Obdobje korekcije (študija 4): delež preiskovancev s koncentracijo kalija v serumu med 3,5 in 5,0 mmol/l, vključno, ali med 3,5 in 5,5 mmol/l, vključno, glede na dan študije v obdobju korekcije – populacija z namenom zdravljenja

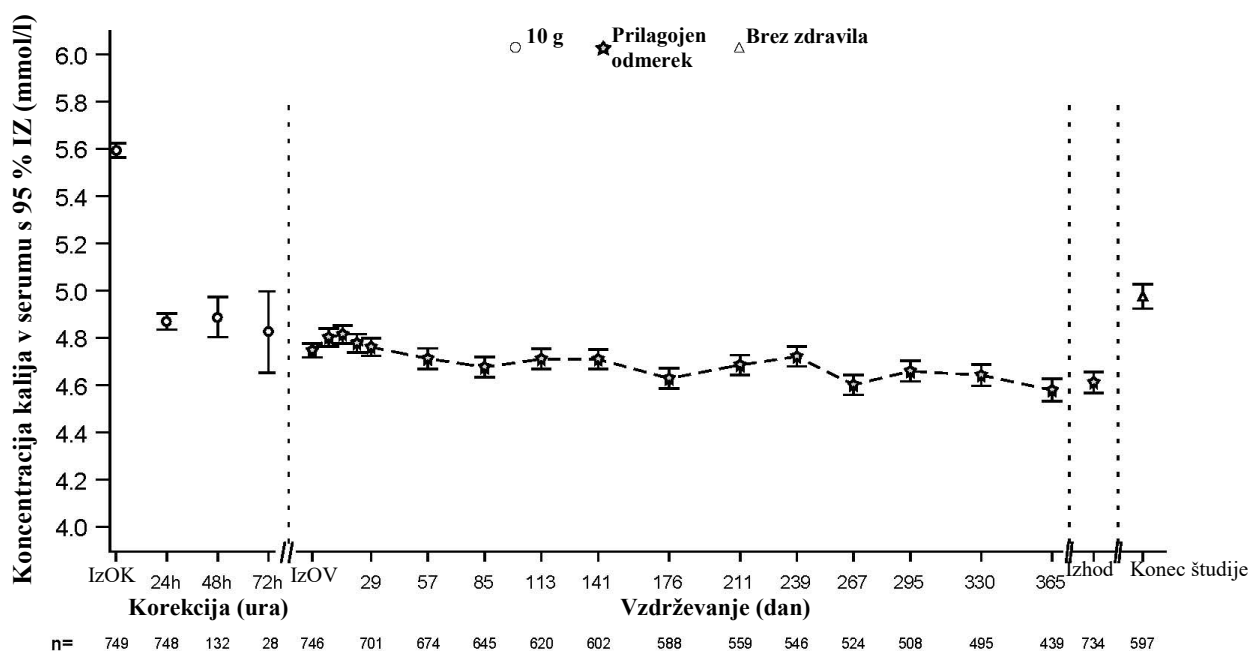
Faza korekcije (FK)	Zdravilo Lokelma 10 g trikrat na dan (N = 749)					
	Kalij v serumu od 3,5 do 5,0 mmol/l, vključno			Kalij v serumu od 3,5 do 5,5 mmol/l, vključno		
	n/N	Delež	95 % IZ	n/N	Delež	95 % IZ
FK po 24 urah	494/748	0,660	0,625; 0,694	692/748	0,925	0,904; 0,943
FK po 48 urah	563/748	0,753	0,720; 0,783	732/748	0,979	0,965; 0,988
FK po 72 urah/zadnja FK	583/748	0,779	0,748; 0,809	738/748	0,987	0,976; 0,994

Opomba: En preiskovanec je imel evidentirano vrednost po odmerku več kot 1 dan po zadnjem odmerku. Zato je bil sicer ustrezen za populacijo z namenom zdravljenja v obdobju korekcije, toda časovna točka je bila izključena iz analize.

Normokaliemija se je ohranila, medtem ko so bolniki uporabljali zdravilo, in povprečna koncentracija kalija v serumu se je po prenehanju uporabe zdravila zvišala. Med bolniki, ki so izhodiščno uporabljali zaviralce RAAS, jih 89 % ni prenehalo jemati zaviralce RAAS, 74 % jih je lahko med obdobjem vzdrževanja ohranilo enak odmerek; med tistimi, ki izhodiščno niso prejeli zaviralcev RAAS, jih je to zdravljenje lahko začelo 14 %. Med obdobjem vzdrževanja se je normokaliemija kljub uporabi zaviralcev RAAS ohranila pri 75,6 % preiskovancev.

Slika 2 prikazuje povprečno koncentracijo kalija v serumu med fazo korekcije in vzdrževalno fazo študije.

Slika 2: Obdobje korekcije in vzdrževanja v 12-mesečni odprti študiji (študija 4) – povprečna koncentracija kalija v serumu skozi čas s 95 % IZ



IzOK = izhodišče obdobja korekcije, IzOV = izhodišče obdobja vzdrževanja

Izhod = zadnji obisk v okviru 1 dne po zadnjem odmerku, KŠ = konec študije (7 dni +/- 1 dan po zadnjem odmerku)

Študija 5

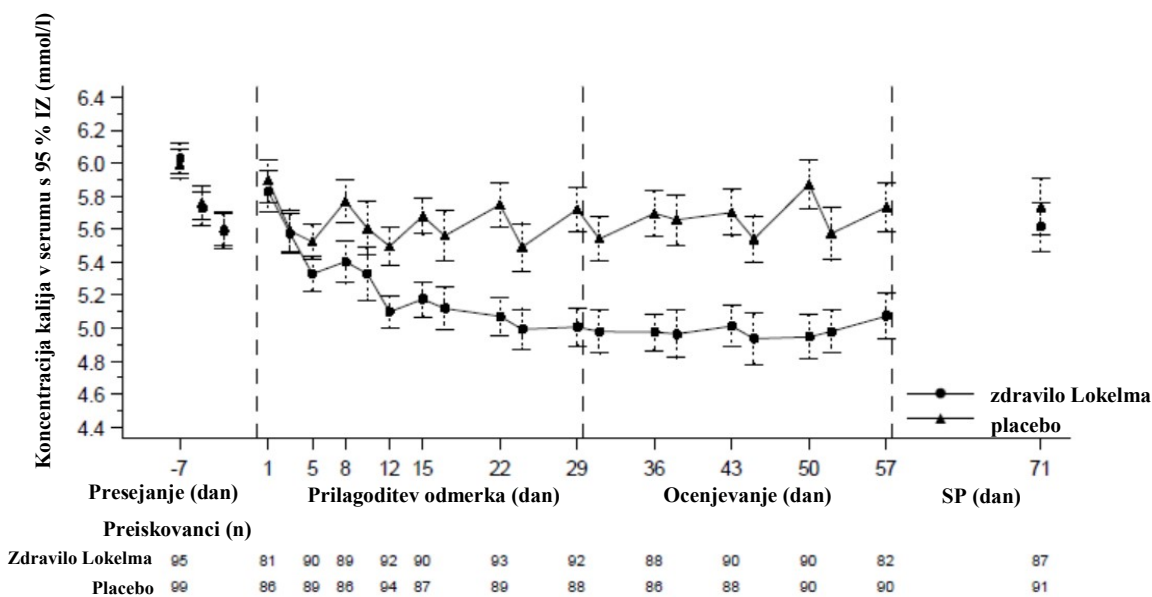
Randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana študija pri bolnikih na kronični hemodializi

V tej študiji so 196 bolnikov (povprečna starost 58 let, razpon od 20 do 86 let) s končno odpovedjo ledvic, ki so bili na stabilni dializi vsaj 3 mesece in so pred dializo vedno imeli hiperkaliemijo, randomizirali na prejemanje 5 g zdravila Lokelma ali placeba enkrat na dan na dneve, ko niso imeli dialize. Povprečna koncentracija kalija v serumu je bila ob randomizaciji v skupini z zdravilom Lokelma 5,8 mmol/l (razpon od 4,2 do 7,3 mmol/l) in v skupini s placebom 5,9 mmol/l (razpon od 4,2 do 7,3 mmol/l). Da bi med obdobjem prilagajanja odmerka (uvodni 4 tedni) dosegli koncentracijo kalija v serumu pred dializo med 4,0 in 5,0 mmol/l, je bilo mogoče odmerek tedensko prilagajati v korakih po 5 g, in sicer do 15 g enkrat na dan, na podlagi meritve serumskega kalija pred dializo po LIDI. Odmerek, dosežen ob koncu obdobja prilagajanja, so nato ohranili med celotnim nadaljnjim 4-tedenskim ocenjevanjem. Na koncu obdobja prilagajanja odmerka je 37 % bolnikov prejelo 5 g zdravila Lokelma, 43 % 10 g in 19 % 15 g. Delež bolnikov, ki so se odzvali (ti so bili opredeljeni kot preiskovanci, pri katerih se je kalij v serumu pred dializo ohranil med 4,0 in 5,0 mmol/l na vsaj 3 od 4 dializnih zdravljenj po LIDI in ki med obdobjem ocenjevanja niso prejeli rešilnega zdravljenja), je bil 41 % v skupini z zdravilom Lokelma in 1 % v skupini s placebom ($p < 0,001$) (glejte sliko 3).

V post-hoc analizah je bilo število primerov, ko so imeli bolniki med obdobjem ocenjevanja kalij v serumu med 4,0 in 5,0 mmol/l po LIDI, v skupini z zdravilom Lokelma večje. Znotraj tega razpona je bilo na vseh 4 obiskih 24 % bolnikov v skupini z zdravilom Lokelma in noben bolnik v skupini s placebom. Post-hoc analiza je pokazala, da je bil delež bolnikov, ki se jim je koncentracija kalija v serumu med obdobjem ocenjevanja ohranila med 3,5 in 5,5 mmol/l na vsaj 3 od 4 dializnih zdravljenj po LIDI, v skupini z zdravilom Lokelma 70 % in v skupini s placebom 21 %.

Na koncu zdravljenja je bila povprečna koncentracija kalija v serumu po dializi v skupini z zdravilom Lokelma 3,6 mmol/l (razpon od 2,6 do 5,7 mmol/l) in v skupini s placebom 3,9 mmol/l (razpon od 2,2 do 7,3 mmol/l). Med skupinama z zdravilom Lokelma in s placebom ni bilo razlik v povečanju telesne mase med dializami (IDWG – interdialytic weight gain). Povečanje telesne mase med dializami je bilo opredeljeno kot telesna masa pred dializo minus telesna masa po predhodni dializi in so ga merili po LIDI.

Slika 3: Povprečna koncentracija kalija v serumu pred dializo skozi čas pri bolnikih na kronični dializi



SP = obdobje spremljanja

Prikazane daljice napak ustrezajo 95 % intervalom zaupanja.

n = število bolnikov, ki na določenem obisku niso imeli manjkajočega podatka za meritev kalija.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Lokelma za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri dečkih in deklicah od rojstva do manj kot 18. leta starosti pri hiperkaliemiji (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Natrijev cirkonijev ciklosilikat je anorganska, topna spojina, ki se ne presnavlja encimsko. Poleg tega so klinične študije pokazale, da se ne absorbira sistemsko. Študija masnega ravnovesja *in vivo* pri podganah je pokazala, da se natrijev cirkonijev ciklosilikat pojavi v blatu brez znakov sistemske absorpcije. Zaradi teh dejavnikov in njegove netopnosti niso izvedli *in vivo* ali *in vitro* študij za proučitev njegovega vpliva na encime citokroma P450 (CYP450) ali aktivnost prenašalcev.

Izločanje

Natrijev cirkonijev ciklosilikat se izloči v blatu.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenosti in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jih ni.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

5 ali 10 g praška v vrečicah, narejenih iz PET/aluminij/LLDPE ali PET/LDPE/aluminij/EAA/LLDPE laminata.

Velikosti pakiranja: 3, 28 ali 30 vrečic.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Priprava peroralne suspenzije

Celotno vsebino vrečke izpraznite v kozarec s približno 45 ml vode in dobro premešajte. Tekočino brez okusa je treba popiti, ko je še motna. Prašek se ne bo raztopil. Če se prašek usede, je treba tekočino ponovno premešati in zaužiti. Po potrebi sperite kozarec z več vode, da zagotovite zaužitje celotne vsebine.

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/17/1173/001
EU/1/17/1173/002
EU/1/17/1173/003
EU/1/17/1173/004
EU/1/17/1173/005
EU/1/17/1173/006
EU/1/17/1173/007
EU/1/17/1173/008
EU/1/17/1173/009
EU/1/17/1173/010
EU/1/17/1173/011
EU/1/17/1173/012

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22. marec 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

21.01.2021

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.