

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lokelma 5 g poeder voor orale suspensie
Lokelma 10 g poeder voor orale suspensie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Lokelma 5 g poeder voor orale suspensie

Elk sachet bevat 5 g natriumzirkoniumcyclosilicaat
Elk sachet van 5 g bevat ongeveer 400 mg natrium.

Lokelma 10 g poeder voor orale suspensie

Elk sachet bevat 10 g natriumzirkoniumcyclosilicaat
Elk sachet van 10 g bevat ongeveer 800 mg natrium.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor orale suspensie.

Wit tot grijs poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Lokelma is geïndiceerd voor de behandeling van hyperkaliëmie bij volwassen patiënten (zie rubriek 4.4 en 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Correctiefase

De aanbevolen aanvangsdosis Lokelma is 10 g. De dosis dient driemaal daags oraal te worden toegediend als een suspensie in water. Wanneer normokaliëmie is bereikt, dient de onderhoudsbehandeling te worden gevolgd (zie hieronder).

Normokaliëmie wordt doorgaans binnen 24 tot 48 uur bereikt. Indien de patiënt nog steeds hyperkaliëmisch is na 48 uur behandeling, kan hetzelfde behandelingsschema gedurende 24 uur worden voortgezet. Indien normokaliëmie niet binnen 72 uur na aanvang van de behandeling wordt bereikt, dienen andere behandelopties te worden overwogen.

Onderhoudsfase

Wanneer normokaliëmie is bereikt, dient de minimale werkzame dosering Lokelma te worden vastgesteld om terugkeer van hyperkaliëmie te voorkomen. Voor het behoud van een normaal kaliumgehalte wordt een aanvangsdosis van 5 g per dag aanbevolen, met naar behoefte een mogelijke opwaartse titratie tot 10 g eenmaal daags of een neerwaartse titratie tot 5 g om de dag. Voor de onderhoudsbehandeling dient niet meer dan 10 g eenmaal daags te worden gebruikt.

De serumkaliumgehalten moeten tijdens de behandeling regelmatig worden gemonitord (zie rubriek 4.4).

Gemiste dosis

Indien een patiënt een dosis mist, dient hij/zij de volgende gebruikelijke dosis op het normale tijdstip in te nemen.

Speciale patiëntengroepen

Patiënten met nierinsufficiëntie

Er zijn geen aanpassingen in normale dosering noodzakelijk voor patiënten met nierinsufficiëntie die geen chronische hemodialyse ondergaan.

Voor patiënten die gedialyseerd worden, dient Lokelma enkel toegediend te worden op dagen zonder dialyse. De aanbevolen startdosis is 5 g eenmaal daags. Om normokaliëmie (4,0-5,0 mmol/l) te bereiken, mag de dosis wekelijks naar boven of beneden getitreerd worden op basis van de serumkaliumwaarde voor dialyse na het lange interdialyse-interval (*long inter dialytic interval* [LIDI]). De dosis kan aangepast worden met intervallen van één week met stappen van 5 g tot maximaal 15 g eenmaal daags op dagen zonder dialyse. Het wordt aanbevolen om het serumkalium wekelijks te controleren wanneer de dosis wordt aangepast. Zodra normokaliëmie is bereikt, dient het kalium regelmatig te worden gecontroleerd (bijv. maandelijks of vaker op basis van klinische beoordeling inclusief veranderingen van de hoeveelheid kalium in het dieet of medicatie die het serumkalium kan beïnvloeden).

Patiënten met leverinsufficiëntie

Er zijn geen aanpassingen van de normale doseringen noodzakelijk voor patiënten met leverinsufficiëntie.

Ouderen

Er worden geen speciale dosis- en toedieningsrichtlijnen aanbevolen voor deze populatie.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Lokelma bij kinderen en adolescenten (< 18 jaar) zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

De gehele inhoud van het sachet dient te worden gelegeerd in een drinkglas met ongeveer 45 ml water. Het geheel moet goed worden geroerd. De smaakloze vloeistof dient te worden gedronken terwijl deze nog troebel is. Het poeder lost niet op. Als het poeder naar de bodem zakt, moet de vloeistof opnieuw worden geroerd en worden ingenomen. Spoel het glas indien nodig met meer water om ervoor te zorgen dat de gehele inhoud van het sachet wordt ingenomen.

De suspensie kan met en zonder voedsel worden ingenomen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Serumkaliumgehalten

Het serumkalium dient te worden gemonitord wanneer hier een klinische indicatie voor is, bijvoorbeeld na aanpassingen aan geneesmiddelen die van invloed zijn op het serumkaliumgehalte (zoals RAAS-remmers [renine-angiotensine-aldosteronsysteem-remmers] of diuretica) en na dosistitratie van Lokelma.

De frequentie van monitoring hangt af van verschillende factoren, waaronder andere

geneesmiddelen, progressie van chronische nierschade en inname van kalium via de voeding.

Hypokaliëmie

Hypokaliëmie kan worden waargenomen (zie rubriek 4.8). In dergelijke gevallen kan een dosistitratie vereist zijn zoals beschreven onder onderhoudsfase onder 'Dosering' om matige tot ernstige hypokaliëmie te voorkomen. Bij patiënten met ernstige hypokaliëmie dient het gebruik van Lokelma te worden stopgezet en dient de patiënt opnieuw te worden geëvalueerd.

QT-verlenging

Gedurende correctie van hyperkaliëmie kan verlenging van het QT-interval worden waargenomen als fysiologisch gevolg van een afname van het serumkaliumgehalte.

Risico op interactie met röntgenstraling

Natriumzirkoniumcyclosilicaat is mogelijk radio-opaak. Röntgenlaboranten dienen hier rekening mee te houden bij het maken van abdominale röntgenfoto's bij de patiënt.

Intestinale perforatie

Het risico op intestinale perforatie bij het gebruik van Lokelma is momenteel niet bekend. Omdat intestinale perforatie is gemeld bij kaliumbinders waaronder Lokelma, dient specifiek aandacht te worden geschonken aan klachten en symptomen gerelateerd aan intestinale perforatie.

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat ongeveer 400 mg natrium per dosis van 5 g, equivalent aan 20% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse natriumopname van 2 g natrium voor een volwassene. Lokelma heeft een hoog natriumgehalte. Hier dient in het bijzonder rekening mee gehouden te worden bij mensen met een zoutarm dieet.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Effect van andere geneesmiddelen op natriumzirkoniumcyclosilicaat

Aangezien natriumzirkoniumcyclosilicaat niet door het lichaam wordt geabsorbeerd of gemetaboliseerd, zijn er geen effecten van andere geneesmiddelen te verwachten op de farmacologische werking van natriumzirkoniumcyclosilicaat.

Effect van natriumzirkoniumcyclosilicaat op andere geneesmiddelen

Aangezien natriumzirkoniumcyclosilicaat niet door het lichaam wordt geabsorbeerd of gemetaboliseerd en geen binding van betekenis met andere geneesmiddelen aangaat, zijn de effecten op andere geneesmiddelen beperkt. Natriumzirkoniumcyclosilicaat kan de pH in de maag tijdelijk verhogen door de absorptie van waterstofionen en kan leiden tot veranderingen in de oplosbaarheid en absorptiekinetiek van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen met een pH-afhankelijke biologische beschikbaarheid. In een klinisch onderzoek naar de geneesmiddeleninteractie uitgevoerd bij gezonde proefpersonen leidde gelijktijdige toediening van natriumzirkoniumcyclosilicaat en amlodipine, clopidogrel, atorvastatine, furosemide, glipizide, warfarine, losartan of levothyroxine niet tot klinisch relevante geneesmiddeleninteracties. Net zoals bij gelijktijdige toediening van dabigatran en andere maagzuurregulerende middelen, waren de C_{max} - en AUC-waarden van dabigatran ongeveer 40% lager bij gelijktijdig gebruik met natriumzirkoniumcyclosilicaat. Voor geen van deze geneesmiddelen is een aanpassing van de dosering of scheiding van de doseringstijd vereist. Natriumzirkoniumcyclosilicaat dient echter minstens 2 uur voor of 2 uur na orale geneesmiddelen met een klinisch relevante gastrische pH-afhankelijke biologische beschikbaarheid te worden toegediend.

Voorbeelden van geneesmiddelen die 2 uur voor of na natriumzirkoniumcyclosilicaat moeten worden toegediend om een mogelijke interactie veroorzaakt door een tijdelijke verhoging van de gastrische pH te voorkomen zijn antimycotica van het azoltype (ketoconazol, itraconazol en posaconazol), middelen tegen HIV (atazanavir, nelfinavir, indinavir, ritonavir, saquinavir, raltegravir, ledipasvir en rilpivirine) en tyrosinekinaseremmers (erlotinib, dasatinib en nilotinib).

Natriumzirkoniumcyclosilicaat mag zonder scheiding van doseringstijden gelijktijdig worden toegediend met orale geneesmiddelen waarvan de biologische beschikbaarheid niet afhankelijk is van de pH.

In een ander onderzoek naar de geneesmiddeleninteractie uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers leidde gelijktijdige toediening van 15 g Lokelma en 5 mg tacrolimus tot een verlaging van de AUC en C_{max} van tacrolimus met respectievelijk 37% en 29%. Daarom moet tacrolimus minstens 2 uur voor of 2 uur na Lokelma worden ingenomen. In hetzelfde onderzoek toonde gelijktijdige toediening van Lokelma en ciclosporine geen klinisch relevante interactie aan.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van natriumzirkoniumcyclosilicaat bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Lokelma te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

In een postnataal onderzoek bij ratten had maternale blootstelling aan natriumzirkoniumcyclosilicaat geen effect op de postnatale ontwikkeling. Vanwege de fysisch-chemische eigenschappen wordt natriumzirkoniumcyclosilicaat niet systemisch geabsorbeerd en wordt niet verwacht dat natriumzirkoniumcyclosilicaat in moedermelk wordt uitgescheiden. Er worden geen effecten op met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen verwacht aangezien de systemische blootstelling van de borstvoeding gevende vrouw aan natriumzirkoniumcyclosilicaat verwaarloosbaar is. Lokelma kan tijdens de borstvoeding worden gebruikt.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van natriumzirkoniumcyclosilicaat op de vruchtbaarheid bij de mens. Bij ratten was er geen effect op de vruchtbaarheid bij behandeling met natriumzirkoniumcyclosilicaat.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Lokelma heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest frequente bijwerkingen die werden gemeld waren hypokaliëmie (4,1%) en oedeemgerelateerde bijwerkingen (5,7%).

In 2 klinische onderzoeken met open-label blootstelling aan Lokelma tot 1 jaar bij 874 proefpersonen zijn de volgende voorvallen gemeld als gerelateerd door de onderzoekers: gastro-intestinale voorvallen [constipatie (2,9%), misselijkheid (1,6%), diarree (0,9%), abdominale pijn/distensie (0,5%) en braken (0,5%)] en overgevoeligheidsreacties [rash (0,3%) en pruritus (0,1%)]. Deze

voorvallen waren mild tot matig van aard; geen enkel voorval werd gerapporteerd als ernstig en ze verdwenen doorgaans terwijl de patiënt de behandeling voortzette. Omdat het hier onderzoeken met een open-label design betreft, kan een causaal verband tussen deze voorvallen en Lokelma niet met zekerheid worden vastgesteld.

Tabel met bijwerkingen

Het veiligheidsprofiel van Lokelma is geëvalueerd in klinische onderzoeken met 1.760 patiënten, waarbij 507 patiënten gedurende één jaar aan het middel zijn blootgesteld.

De bijwerkingen die zijn vastgesteld in gecontroleerde onderzoeken en post-marketing rapportages worden weergegeven in tabel 1. Onderstaande bijwerkingen zijn geclassificeerd volgens frequentie en systeem/orgaanklasse (SOC). Voor de frequentie van bijwerkingen is de volgende conventie gebruikt: Zeer vaak ($\geq 1/10$); Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Soms ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); Zeer zelden ($< 1/10.000$); Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1. Lijst van bijwerkingen in klinische onderzoeken en post-marketing rapportages

Systeem/orgaanklasse	Vaak
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypokaliëmie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Oedeemgerelateerde bijwerkingen

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hypokaliëmie

In klinische onderzoeken ontwikkelde 4,1% van de patiënten behandeld met Lokelma hypokaliëmie met een serumkaliumgehalte van minder dan 3,5 mmol/l. Dit werd verholpen door de dosering aan te passen of het gebruik van Lokelma stop te zetten.

Oedeemgerelateerde bijwerkingen

Oedeemgerelateerde bijwerkingen, waaronder overvulling, vochtretentie, gegeneraliseerd oedeem, hypervolemie, lokaal oedeem, oedeem, perifere oedeem en perifere zwelling, werden gemeld door 5,7% van de patiënten behandeld met Lokelma. De bijwerkingen werden alleen in de onderhoudsfase waargenomen en werden vaker waargenomen bij patiënten die werden behandeld met 15 g. Tot 53% van deze bijwerkingen werd behandeld door het voorschrijven van een diureticum of een dosisaanpassing van een diureticum; voor de overige bijwerkingen was geen behandeling vereist.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Een overdosis natriumzirkoniumcyclosilicaat kan leiden tot hypokaliëmie. Het serumkalium moet worden gecontroleerd en indien nodig moet een kaliumsupplement worden gegeven.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: alle andere therapeutische producten; geneesmiddelen voor de behandeling van hyperkaliëmie en hyperfosfatemie, ATC-code: V03AE10

Werkingsmechanisme

Natriumzirkoniumcyclosilicaat is een niet-geabsorbeerd, niet-polymeer anorganisch poeder met een uniforme microporeuze structuur dat selectief kalium opneemt en uitwisselt tegen waterstof- en natriumkationen. Natriumzirkoniumcyclosilicaat is *in vitro* zeer selectief voor kaliumionen, ook in de aanwezigheid van andere kationen zoals calcium en magnesium. Natriumzirkoniumcyclosilicaat neemt kalium op in het gehele gastro-intestinale stelsel en vermindert het gehalte vrije kalium in het lumen van het gastro-intestinale stelsel. Hierdoor worden de serumkaliumgehalten verlaagd en de uitscheiding van kalium via de feces verhoogd, waardoor hyperkaliëmie wordt verholpen.

Farmacodynamische effecten

Natriumzirkoniumcyclosilicaat begint de serumkaliumgehalten al binnen 1 uur na inname te verlagen en normokaliëmie kan doorgaans binnen 24 tot 48 uur worden bereikt.

Natriumzirkoniumcyclosilicaat heeft geen effect op de serumcalcium- of serummagnesiumgehalten of de uitscheiding van natrium via de urine. Er is een nauw verband tussen het serumkaliumgehalte bij aanvang en de omvang van het effect; bij patiënten met een hoger serumkalium bij aanvang zijn de dalingen van het serumkalium groter. Als gevolg van een verminderd serumkaliumgehalte wordt de uitscheiding van kalium via de urine verminderd. In een onderzoek met gezonde proefpersonen die gedurende vier dagen eenmaal daags Lokelma 5 g of 10 g kregen toegediend, gingen een dosisafhankelijke vermindering van het serumkaliumgehalte en de totale uitscheiding van kalium via de urine vergezeld van een gemiddeld verhoogde uitscheiding van kalium via de feces. Er zijn geen statistisch significante veranderingen in de uitscheiding van natrium via de urine waargenomen.

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd om de farmacodynamiek te onderzoeken bij toediening van natriumzirkoniumcyclosilicaat met of zonder voedsel.

Er is ook aangetoond dat natriumzirkoniumcyclosilicaat zich *in vitro* en *in vivo* aan ammonium kan binden, waardoor ammonium wordt afgevoerd en de serumbicarbonaatgehalten worden verhoogd. Bij patiënten die met Lokelma werden behandeld, werden de bicarbonaatgehalten verhoogd met 1,1 mmol/l bij eenmaal daags 5 g, 2,3 mmol/l bij eenmaal daags 10 g en 2,6 mmol/l bij eenmaal daags 15 g, in vergelijking met een gemiddelde verhoging van 0,6 mmol/l in de placebogroep. In een omgeving waarin andere factoren die van invloed zijn op renine en aldosteron niet werden gecontroleerd, liet Lokelma een dosisafhankelijke verandering van de gemiddelde serumaldosteronspiegels zien (bereik: -30% tot -31%) in vergelijking met de placebogroep (+14%). Er is geen consistent effect op de systolische en diastolische bloeddruk waargenomen.

Daarnaast zijn gemiddelde verminderingen in het ureumgehalte in het bloed (BUN) waargenomen bij de groepen die driemaal daags 5 g (-1,1 mg/dl) en 10 g (-2,0 mg/dl) kregen toegediend, in vergelijking met kleine gemiddelde verhogingen in de placebogroep (0,8 mg/dl) en de groep met een lage dosis natriumzirkoniumcyclosilicaat (0,3 mg/dl).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De kaliumverlagende effecten van Lokelma zijn aangetoond in drie gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken bij patiënten met hyperkaliëmie. In alle drie de onderzoeken werd het initiële effect van Lokelma ter correctie van hyperkaliëmie getoetst gedurende een periode van 48 uur. In twee onderzoeken werd daarnaast het behoud van het verkregen normokaliëmie effect getoetst. Aan de laatste twee studies namen patiënten deel met chronische nierinsufficiëntie (58%), hartfalen (10%), diabetes mellitus (62%) en gebruik van RAAS-remmers (68%). Daarnaast werd de langetermijnveiligheid van Lokelma getoetst in twee open-label onderhoudsstudies. In deze vijf onderzoeken kregen 1.760 patiënten doses Lokelma toegediend; 507 patiënten werden ten minste 360 dagen aan het middel blootgesteld. Daarnaast werden de werkzaamheid en veiligheid van

Lokelma onderzocht in een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij 196 patiënten die chronische hemodialyse ondergaan met hyperkaliëmie, die doses Lokelma kregen gedurende 8 weken. In de onderzoeken zorgde Lokelma voor een verlaging van het serumkalium en het behoud van normale serumkaliumgehalten, ongeacht de onderliggende oorzaak van hyperkaliëmie, leeftijd, geslacht, etniciteit, comorbiditeit of gelijktijdig gebruik van RAAS-remmers. Er werden geen dieetbeperkingen opgelegd tijdens het onderzoek; patiënten werden geïnstrueerd hun gebruikelijke dieet voort te zetten zonder specifieke veranderingen.

Onderzoek 1

Een tweedelig placebogecontroleerd onderzoek naar gebruik voor correctie en onderhoud

Een tweedelig, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, klinisch onderzoek met 753 patiënten (gemiddelde leeftijd 66 jaar, bereik van 22 tot 93 jaar) met hyperkaliëmie (5 tot $\leq 6,5$ mmol/l, uitgangswaarde gemiddeld kaliumgehalte 5,3 mmol/l), waaronder patiënten met chronische nierinsufficiëntie, hartfalen, diabetes mellitus en patiënten die een RAAS-remmer gebruikten.

Tijdens de correctiefase werden de patiënten gerandomiseerd en kregen ze gedurende de eerste 48 uur driemaal daags Lokelma (1,25 g, 2,5 g, 5 g of 10 g) of placebo (Tabel 2).

Tabel 2. Correctiefase (Onderzoek 1): percentage proefpersonen met normokaliëmie na 48 uur Lokelma

	Dosis Lokelma (driemaal daags)				
	Placebo	1,25 g	2,5 g	5 g	10 g
N	158	154	141	157	143
Uitgangswaarde serumkalium, mmol/l	5,3	5,4	5,4	5,3	5,3
Normokaliëmie na 48 uur, %	48	51	68	78	86
p-waarde vs. placebo		NS	< 0,001	< 0,001	< 0,001

NS = niet significant

Lokelma 10 g, driemaal daags toegediend, verlaagde het serumkalium met 0,7 mmol/l na 48 uur ($p < 0,001$ vs. placebo); een statistisch significante kaliumverlaging van 14% werd 1 uur na de eerste dosis waargenomen. Patiënten met hogere kaliumgehalten bij aanvang hadden een grotere respons op Lokelma. Bij patiënten met kaliumgehalten van meer dan 5,5 mmol/l (gemiddeld 5,8 mmol/l uitgangswaarde serumkalium) voorafgaand aan de behandeling werd een gemiddelde daling van 1,1 mmol/l waargenomen na 48 uur; patiënten met kaliumgehalten van 5,3 mmol/l of minder bij aanvang hadden een gemiddelde afname van 0,6 mmol/l bij de hoogste dosis.

Patiënten die normokaliëmisch werden na het krijgen van Lokelma tijdens de correctiefase, werden opnieuw gerandomiseerd om eenmaal daags placebo of Lokelma te krijgen in dezelfde dosering die ze driemaal daags hadden gekregen tijdens de correctiefase (tabel 3).

Tabel 3. Onderhoudsfase (12 dagen, Onderzoek 1): gemiddeld aantal normokaliëmische dagen

Dosis Lokelma tijdens correctiefase	Behandeling onderhoudsfase (eenmaal daags)				
	Placebo		Lokelma		P-waarde vs. placebo
	n	Dagen	n	Dagen	
1,25 g driemaal daags	41	7,6	49	7,2	NS
2,5 g driemaal daags	46	6,2	54	8,6	0,008

Dosis Lokelma tijdens correctiefase	Behandeling onderhoudsfase (eenmaal daags)				P-waarde vs. placebo
	Placebo		Lokelma		
	n	Dagen	n	Dagen	
5 g driemaal daags	68	6,0	64	9,0	0,001
10 g driemaal daags	61	8,2	63	10,2	0,005

NS = niet significant

Aan het einde van de onderhoudsperiode, toen Lokelma niet langer werd toegediend, stegen de gemiddelde kaliumwaarden tot bijna de uitgangswaarden.

Onderzoek 2

Een multi-fase, placebogecontroleerd onderzoek met een aanvullende open-labelfase.

In de correctiefase van het onderzoek kregen 258 patiënten met hyperkaliëmie (gemiddelde uitgangswaarde 5,6; bereik 4,1 - 7,2 mmol/l) gedurende 48 uur driemaal daags 10 g Lokelma. Dalingen van het kaliumgehalte werden 1 uur na de eerste dosis van 10 g Lokelma waargenomen. De mediane tijd tot normokaliëmie was 2,2 uur, waarbij 66% van de patiënten na 24 uur en 88% na 48 uur normokaliëmisch waren. De respons was groter bij patiënten met een ernstigere vorm van hyperkaliëmie; het serumkalium daalde 0,8, 1,2 en 1,5 mmol/l bij patiënten met serumkalium uitgangswaarden van respectievelijk < 5,5, 5,5-5,9 en ≥ 6 mmol/l.

Patiënten die normokaliëmie bereikten (kaliumgehalten tussen 3,5 en 5 mmol/l) werden dubbelblind gerandomiseerd om gedurende 28 dagen eenmaal daags een van de drie doses Lokelma [5 g (n=45), 10 g (n=51) of 15 g (n=56)] of placebo (n=85) te krijgen (de dubbelblinde gerandomiseerde ontwenningfase).

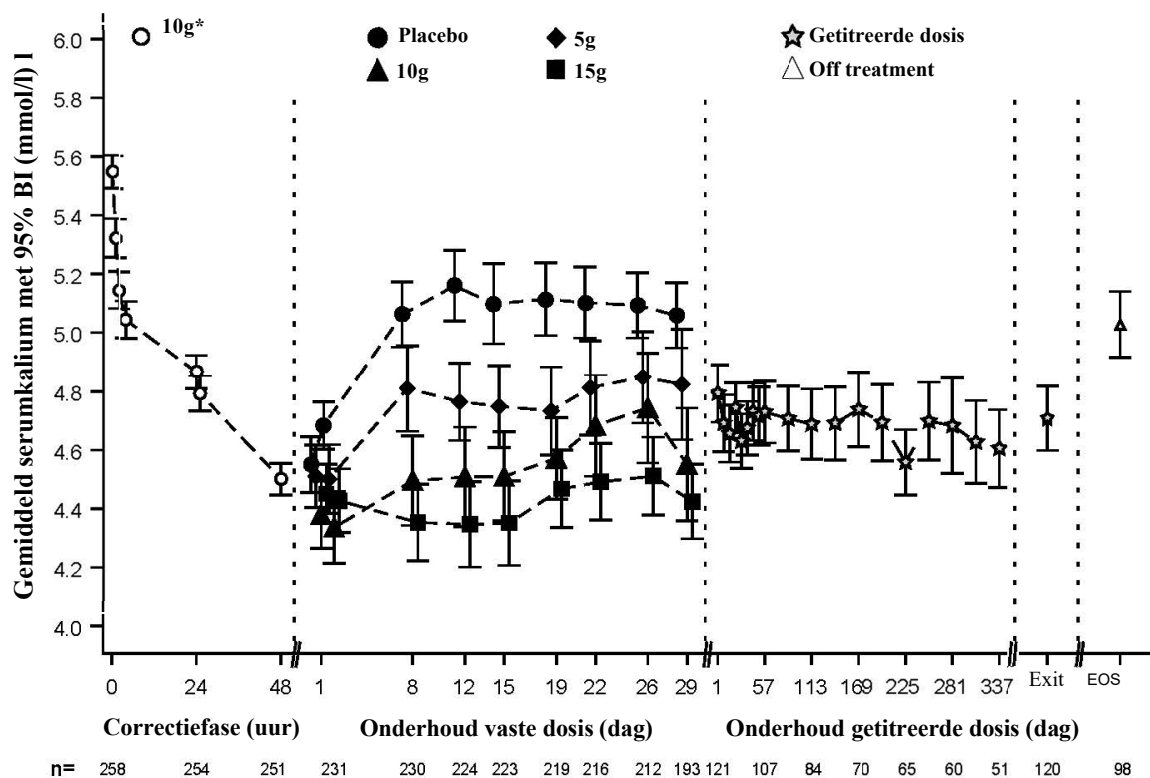
De proportie proefpersonen met een gemiddeld serumkalium van < 5,1 mmol/l vanaf onderzoeksdag 8 tot 29 (periode van 3 weken) was groter bij de dagelijkse doses Lokelma van 5 g, 10 g en 15 g (respectievelijk 80%, 90% en 94%) in vergelijking met placebo (46%). Er was een gemiddelde afname in het serumkalium van respectievelijk 0,77 mmol/l, 1,10 mmol/l, 1,19 mmol/l en 0,44 mmol/l, en de proportie proefpersonen die normokaliëmisch bleef was respectievelijk 71%, 76%, 85% en 48% in de groepen met eenmaal daags 5 g, 10 g en 15 g Lokelma en de placebogroepen.

Resultaten van de onderhoudsfase met Lokelma-titratie (open-label): er werden 123 patiënten opgenomen in de open-labelfase van 11 maanden. De proportie proefpersonen met een gemiddeld serumkalium van < 5,1 mmol/l was 88%, het gemiddelde serumkaliumgehalte was 4,66 mmol/l en de proportie serumkaliumwaarden onder 3,5 mmol/l was minder dan 1%, het aantal tussen 3,5 en 5,1 mmol/l was 77%, en de proportie tussen 3,5 en 5,5 mmol/l was 93%, onafhankelijk van overige factoren die van invloed kunnen zijn op het serumkalium. De behandeling werd beëindigd aan het einde van het onderzoek (dag 365).

De Kaplan-Meier-schattingen van de tijd tot terugval in de onderhoudsfase lieten een dosisafhankelijkheid zien in de tijd tot terugval, met een gemiddelde tijd van 4 tot 21 dagen voor een dosis van 5 g, afhankelijk van de serumkalium uitgangswaarden. Het serumkalium dient regelmatig te worden gemonitord en de dosis Lokelma dient te worden getitreerd zoals beschreven in rubriek 4.2.

In afbeelding 1 wordt het gemiddelde serumkalium tijdens de correctie- en onderhoudsfase van het onderzoek weergegeven.

Abbeelding 1. Correctie- en onderhoudsfase (Onderzoek 2); gemiddeld serumkalium uitgezet tegen de tijd met 95% BI



Exit=Laatste bezoek binnen 1 dag na laatste dosis, EOS=End of Study (studie-einde) (7 dagen +/- 1 dag na laatste dosis)
 *Driemaal daags toegediend

Onderzoek 3

Een onderzoek bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie en hyperkaliëmie

Dit onderzoek was een dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek met dosisesescalaties bij 90 patiënten (60 Lokelma-patiënten; controlegroep van 30 patiënten) met een eGFR-uitgangswaarde tussen 30 - 60 ml/min/1,73 m²) en hyperkaliëmie (uitgangswaarde serumkalium 5,2 mmol/l, bereik 4,6 - 6 mmol/l). De patiënten werden gerandomiseerd om gedurende twee tot vier dagen driemaal daags tijdens de maaltijd oplopende doses Lokelma (0,3 g, 3 g en 10 g) of placebo te krijgen. Het primaire eindpunt was de mate van afwijking van het serumkalium ten opzichte van de uitgangswaarde gedurende de eerste 2 behandeldagen. Het primaire effectiviteitseindpunt van het onderzoek werd bereikt bij de doses van 3 g en 10 g Lokelma in vergelijking met placebo. De Lokelma-doses van 10 g en 3 g resulteerden in gemiddelde maximale verlagingen van respectievelijk 0,92 mmol/l en 0,43 mmol/l. In 24-uurs urinemonsters was zichtbaar dat Lokelma de uitscheiding van kalium via de urine vanaf de uitgangssituatie had verlaagd met 15,8 mmol/24 u in vergelijking met een toename van 8,9 mmol/24 u ($p < 0,001$) bij placebo. Er was geen verschil in de uitscheiding van natrium in vergelijking met placebo (10 g, toename van 25,4 mmol/24 u vergeleken met een toename van 36,9 mmol/24 u bij placebo (NS)).

Onderzoek 4

Een tweefasig, multicenter, multi-dose, open-label onderzoek naar de veiligheid en effectiviteit

In dit onderzoek met 751 patiënten met hyperkaliëmie (gemiddelde uitgangswaarde 5,59 mmol/l; bereik: 4,3-7,6 mmol/l) werden de langetermijneffecten (tot 12 maanden) van Lokelma geëvalueerd. Comorbide aandoeningen omvatten chronische nierinsufficiëntie (65%), diabetes mellitus (64%), hartfalen (15%) en hypertensie (83%). Gebruik van diuretica en RAAS-remmers werd gerapporteerd

door respectievelijk 51 en 70% van de proefpersonen. Gedurende de correctiefase werd gedurende minstens 24 uur en tot 72 uur driemaal daags 10 g Lokelma toegediend. Proefpersonen die normokaliëmie bereikten (3,5-5,0 mmol/l, inclusief) binnen 72 uur namen deel aan de onderhoudsfase van het onderzoek. Tijdens de onderhoudsfase kregen alle proefpersonen een aanvangsdosis Lokelma van 5 g eenmaal daags. Deze kon worden verhoogd in stappen van 5 g eenmaal daags (tot maximum 15 g eenmaal daags) of verlaagd (tot minimaal 5 g om de dag) op basis van het titratieschema.

Normokaliëmie werd bereikt door 494/748 (66%), 563/748 (75%) en 583/748 (78%) van de proefpersonen na 24, 48 en 72 uur dosering gedurende de correctiefase met een gemiddelde afname van het serumkalium van 0,81 mmol/l, 1,02 mmol/l en 1,10 mmol/l na respectievelijk 24 (n=748), 48 (n=104) en 72 (n=28) uur. Normokaliëmie was afhankelijk van de kaliumconcentratie: de proefpersonen met de hoogste kaliumconcentraties bij aanvang vertoonden de meest prominente afname na start van de studiemedicatie maar de laagste proportie proefpersonen bereikte normokaliëmie. Honderdzesentwintig patiënten hadden een serumkalium uitgangswaarde $\geq 6,0$ mmol/l (gemiddelde kalium-uitgangswaarde 6,28 mmol/l). Deze proefpersonen vertoonden een gemiddelde afname van 1,37 mmol/l aan het einde van de correctiefase.

Tabel 4. Correctiefase (Onderzoek 4): proportie proefpersonen met serumkaliumwaarden tussen 3,5 en 5,0 mmol/l, inclusief, of tussen 3,5 en 5,5 mmol/l, inclusief, per studiedag van de correctiefase – ITT-populatie

Correctiefase (CF)	Lokelma 10 g driemaal daags (N=749)					
	Serumkalium 3,5 tot 5,0 mmol/l, inclusief			Serumkalium 3,5 tot 5,5 mmol/l, inclusief		
	n/N	Proportie	95% BI	n/N	Proportie	95% BI
CF na 24 uur	494/748	0,660	0,625; 0,694	692/748	0,925	0,904; 0,943
CF na 48 uur	563/748	0,753	0,720; 0,783	732/748	0,979	0,965; 0,988
CF na 72 uur/Laatste CF	583/748	0,779	0,748; 0,809	738/748	0,987	0,976; 0,994

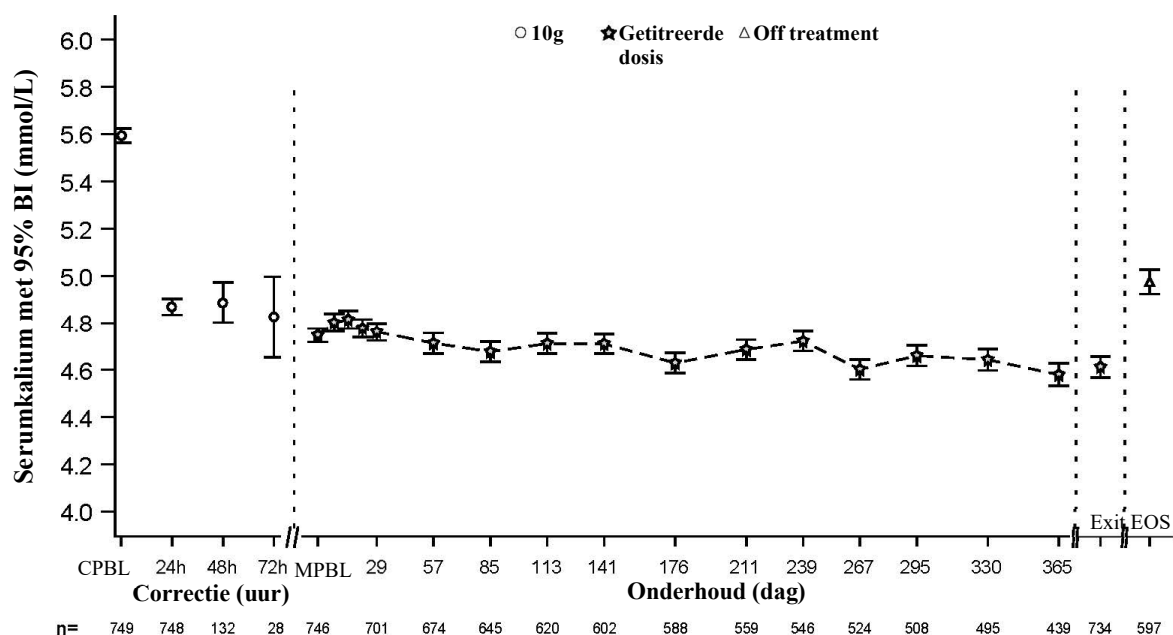
Opm.: Eén proefpersoon had een post-doseringswaarde meer dan 1 dag na de laatste dosering. Daarom kwam deze proefpersoon in aanmerking voor de correctiefase ITT-populatie; het tijdstip werd evenwel uitgesloten van de analyse.

Normokaliëmie bleef behouden zolang de patiënten onder behandeling bleven en het gemiddelde serumkalium nam toe na stopzetting. Van de patiënten die bij aanvang RAAS-remmers gebruikten, zette 89% de behandeling met RAAS-remmers voort, 74% slaagde erin dezelfde dosering te behouden tijdens de onderhoudsfase en van diegenen die bij aanvang niet op RAAS-remmers stonden, slaagde 14% erin deze behandeling te starten. Tijdens de onderhoudsfase bleef 75,6% van de proefpersonen normokaliëmisches, ondanks het gebruik van RAAS-remmers.

Afbeelding 2 geeft het gemiddelde kaliumserum gedurende de correctie- en onderhoudsfases van het onderzoek weer.

Afbeelding 2: Correctie- en onderhoudsfases in het 12-maanden open-label onderzoek

(Onderzoek 4) – gemiddeld serumkalium uitgezet tegen de tijd met 95% BI



CPBL=Correction Phase Baseline (Correctiefase uitgangswaarde), MPBL=Maintenance Phase Baseline (Onderhoudsfase uitgangswaarde)
Exit=Laatste bezoek binnen 1 dag na laatste dosis, EOS=Einde van de studie (7 dagen +/- 1 dag na laatste dosis)

Onderzoek 5

Een gerandomiseerd, dubbelblind, placebogecontroleerd onderzoek bij patiënten die chronische hemodialyse ondergaan

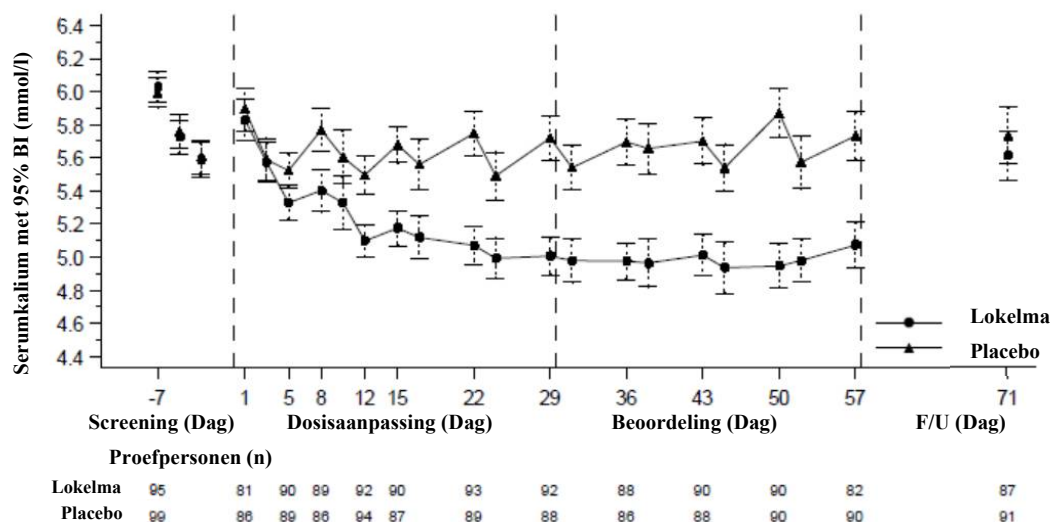
In dit onderzoek werden 196 patiënten (gemiddelde leeftijd 58 jaar, bereik van 20 tot 86 jaar) met eindstadium nierfalen, die gedurende ten minste 3 maanden stabiele dialyse kregen en bij wie sprake was van aanhoudende hyperkaliëmie voor aanvang van de dialyse, gerandomiseerd naar Lokelma 5 g of placebo eenmaal daags op dagen zonder dialyse. Bij randomisatie waren de gemiddelde serumkaliumniveaus 5,8 mmol/l (bereik 4,2–7,3 mmol/l) in de Lokelma-groep en 5,9 mmol/l (bereik 4,2–7,3 mmol/l) in de placebogroep. Om een serumkaliumwaarde voor aanvang van de dialyse tussen 4,0-5,0 mmol/l te bereiken tijdens de dosisaanpassingsperiode (eerste 4 weken), kon de dosis wekelijks worden aangepast met stappen van 5 g tot maximaal 15 g eenmaal daags op basis van meting van het serumkalium na de LIDI voor aanvang van de dialyse. De aan het einde van de dosisaanpassingsperiode bereikte dosis werd gehandhaafd tijdens de daaropvolgende 4 weken durende beoordelingsperiode. Aan het einde van de dosisaanpassingsperiode gebruikte 37%, 43% en 19% van de patiënten 5 g, 10 g en 15 g Lokelma. De proportie responders, gedefinieerd als proefpersonen die een serumkaliumniveau voor aanvang van de dialyse behielden tussen 4,0 en 5,0 mmol/l bij ten minste 3 van 4 dialysebehandelingen na de LIDI, was 41% in de Lokelma-groep en 1% in de placebogroep ($p < 0,001$) (zie Afbeelding 3).

In post-hocanalyses lag het aantal keren dat patiënten gedurende de beoordelingsperiode een serumkalium hadden tussen 4,0 en 5,0 mmol/l na de LIDI hoger in de Lokelma-groep: 24% van de patiënten was binnen dit bereik bij alle 4 bezoeken in de Lokelma-groep en geen in de placebogroep. De post-hocanalyse liet zien dat de proportie van de patiënten die gedurende de beoordelingsperiode serumkaliumwaarden behield tussen 3,5 en 5,5 mmol/l bij ten minste 3 van 4 dialysebehandelingen na LIDI 70% was in de Lokelma-groep en 21% in de placebogroep.

Aan het einde van de behandeling bedroeg het gemiddelde post-dialyse serumkaliumniveau 3,6 mmol/l (bereik 2,6-5,7 mmol/l) in de Lokelma-groep en 3,9 mmol/l (bereik 2,2-7,3 mmol/l) in de placebogroep. Er waren geen verschillen tussen de Lokelma- en placebogroepen in interdialyse

gewichtstoename (*interdialytic weight gain* [IDWG]). IDWG werd gedefinieerd als pre-dialyse gewicht minus post-dialyse gewicht bij de vorige dialysesessie en werd gemeten na de LIDI.

Afbeelding 3: Gemiddelde pre-dialyse serumkaliumniveaus bij patiënten die chronische hemodialyse ondergaan uitgezet tegen de tijd



F/U- follow-upperiode

De weergegeven foutbalken komen overeen met 95% betrouwbaarheidsintervallen.

n = Aantal patiënten met niet-ontbrekende kaliummetingen bij een specifiek bezoek.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Lokelma in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met hyperkaliëmie (zie rubriek 4.2 voor informatie over gebruik bij pediatrische patiënten).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Natriumzirkoniumcyclosilicaat is een anorganische, onoplosbare verbinding die niet is onderworpen aan het enzymatisch metabolisme. Daarnaast is uit klinisch onderzoek gebleken dat deze niet systemisch wordt geabsorbeerd. In een groot *in-vivo*-balansonderzoek bij ratten is aangetoond dat natriumzirkoniumcyclosilicaat in de feces is aangetroffen zonder bewijs van systemische absorptie. Vanwege deze factoren en de onoplosbaarheid zijn er geen *in-vivo*- of *in-vitro*-onderzoeken uitgevoerd om het effect op de cytochroom-P450- (CYP450-)enzymen of de transporteiwitactiviteit te meten.

Eliminatie

Natriumzirkoniumcyclosilicaat wordt geëlimineerd via de feces.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel gelden geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

5 of 10 g poeder in sachets vervaardigd van PET/aluminium/LLDPE of PET/LDPE/aluminium/EAA/LLDPE laminaat.

Verpakkingsgrootten: 3 of 30 sachets.

Mogelijk worden niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1173/001
EU/1/17/1173/002
EU/1/17/1173/003
EU/1/17/1173/004
EU/1/17/1173/007
EU/1/17/1173/009
EU/1/17/1173/010
EU/1/17/1173/012

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 maart 2018
Datum van laatste verlenging: 15 februari 2023

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Zweden

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lokelma 5 g poeder voor orale suspensie
natriumzirkoniumcyclosilicaat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elk sachet bevat 5 g natriumzirkoniumcyclosilicaat.
Hoog natriumgehalte – zie de bijsluiter voor meer informatie.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor orale suspensie.
3 sachets
30 sachets

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

PET/alu/LLDPE sachets

EU/1/17/1173/001 3 sachets

EU/1/17/1173/002 30 sachets

PET/LDPE/alu/EAA/LLDPE sachets

EU/1/17/1173/007 3 sachets

EU/1/17/1173/009 30 sachets

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

lokelma 5 g

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D-MATRIXCODE

2D-matrixcode met het uniek identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

SACHET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Lokelma 5 g poeder voor orale suspensie
natriumzirkoniumcyclosilicaat
Oraal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Knip het sachet aan de bovenkant open.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

Elk sachet bevat 5 g.

6. OVERIGE

AstraZeneca

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lokelma 10 g poeder voor orale suspensie
natriumzirkoniumcyclosilicaat

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elk sachet bevat 10 g natriumzirkoniumcyclosilicaat.
Hoog natriumgehalte – zie de bijsluiter voor meer informatie.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor orale suspensie.
3 sachets
30 sachets

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE
HANDEL BRENGEN**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

PET/alu/LLDPE sachets

EU/1/17/1173/003 3 sachets

EU/1/17/1173/004 30 sachets

PET/LDPE/alu/EAA/LLDPE sachets

EU/1/17/1173/010 3 sachets

EU/1/17/1173/012 30 sachets

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

lokelma 10 g

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D-MATRIXCODE

2D-matrixcode met het uniek identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

SACHET

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Lokelma 10 g poeder voor orale suspensie
natriumzirkoniumcyclosilicaat
Oraal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Knip het sachet aan de bovenkant open.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

Elk sachet bevat 10 g.

6. OVERIGE

AstraZeneca

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Lokelma 5 g poeder voor orale suspensie Lokelma 10 g poeder voor orale suspensie natriumzirkoniumcyclosilicaat

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Lokelma en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Lokelma en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Lokelma bevat de werkzame stof natriumzirkoniumcyclosilicaat.

Lokelma wordt gebruikt om hyperkaliëmie te behandelen bij volwassenen. Hyperkaliëmie betekent dat u een hoog gehalte kalium in uw bloed heeft.

Lokelma verlaagt de hoge kaliumgehalten in uw lichaam en helpt deze op een normaal niveau te houden. Als Lokelma uw maag en darmen passeert, bindt het zich aan kalium. Lokelma en kalium worden samen afgevoerd via de ontlasting, waardoor de hoeveelheid kalium in uw lichaam wordt verminderd.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor de werkzame stof in dit geneesmiddel. Deze stof kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Monitoring

Uw arts of verpleegkundige zal het kaliumgehalte in uw bloed controleren wanneer u met dit geneesmiddel begint.

- Dit wordt gedaan om ervoor te zorgen dat u de juiste dosis krijgt. De dosis kan worden verhoogd of verlaagd op basis van het kaliumgehalte in uw bloed.
- De behandeling kan worden gestopt als het kaliumgehalte in uw bloed te laag wordt.
- Vertel het uw arts of verpleegkundige als u geneesmiddelen gebruikt die de hoeveelheid kalium in uw bloed kunnen veranderen, omdat uw dosis Lokelma misschien anders moet worden aangepast. Dit zijn bijvoorbeeld diuretica (middelen die de aanmaak van urine bevorderen [plasmiddelen]), ACE-remmers zoals enalapril, angiotensinereceptorblokkers zoals valsartan (geneesmiddelen voor een hoge bloeddruk en hartproblemen) en renineremmers zoals aliskiren (voor een hoge bloeddruk).

Tijdens het gebruik van Lokelma, vertel het uw arts of verpleegkundige als:

- u een hartgeleidingsstoornis (QT-verlenging) heeft, omdat Lokelma de hoeveelheid kalium in uw bloed verlaagt. Dit kan de geleiding van het hart veranderen.
- u een röntgenfoto moet laten maken, omdat Lokelma de beoordeling van de resultaten kan beïnvloeden.
- u plotselinge of ernstige buikpijn heeft, omdat dit een teken kan zijn van een probleem dat is waargenomen bij geneesmiddelen die in het maagdarmsstelsel werken.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen en jongeren tot 18 jaar, omdat de effecten van Lokelma op kinderen en jongeren niet bekend zijn.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Lokelma nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Lokelma kan van bepaalde geneesmiddelen veranderen hoe deze uit uw spijsverteringskanaal worden opgenomen. Als u een van de volgende geneesmiddelen gebruikt, moet u deze 2 uur vóór of 2 uur na het innemen van Lokelma innemen, anders werken ze misschien niet goed.

- tacrolimus (geneesmiddelen gebruikt om het immuunsysteem van uw lichaam te onderdrukken om afstoting van een getransplanteerd orgaan te voorkomen)
- ketoconazol, itraconazol en posaconazol (gebruikt om schimmelinfecties te behandelen)
- atazanavir, nelfinavir, indinavir, ritonavir, saquinavir, raltegravir, ledipasvir en rilpivirine (gebruikt om HIV-infecties te behandelen)
- tyrosinekinaseremmers zoals erlotinib, dasatinib en nilotinib (gebruikt om kanker te behandelen)

Als een van de bovenstaande vermeldingen op u van toepassing is (of als u twijfelt), neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u Lokelma gebruikt.

Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Gebruik dit geneesmiddel niet wanneer u zwanger bent omdat er nog geen informatie bekend is over het gebruik tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Er worden geen effecten verwacht voor de pasgeborene/zuigeling die borstvoeding krijgt, omdat de systemische blootstelling aan Lokelma van vrouwen die borstvoeding geven verwaarloosbaar is. Lokelma mag worden gebruikt tijdens borstvoeding.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit geneesmiddel heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Lokelma bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat ongeveer 400 mg natrium (dit is het hoofdbestanddeel van keuken-/tafelzout) in elke dosis van 5 g. Dit komt overeen met 20% van de aanbevolen maximale dagelijkse inname van natrium via de voeding voor een volwassene.

Neem contact op met uw apotheker of arts als u langere tijd Lokelma 5 g of meer per dag nodig heeft, vooral als u het advies heeft gekregen om een zoutarm (natriumarm) dieet te volgen.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Hoeveel van dit middel moet u gebruiken?

Aanvangsdosis - om uw hoge kaliumgehalte te verlagen naar een normaal niveau:

- De aanbevolen dosering is driemaal daags 10 g.
- Het duurt 1 tot 2 dagen voor het geneesmiddel werkt.
- Gebruik deze aanvangsdosering niet langer dan 3 dagen.

Onderhoudsdosis - om uw kaliumgehalte binnen de normale waarden te houden nadat het is verlaagd:

- De aanbevolen dosering is eenmaal daags 5 g.
- Uw arts kan bepalen dat u meer (eenmaal daags 10 g) of minder (om de dag 5 g) nodig heeft.
- Gebruik geen hogere onderhoudsdosis dan eenmaal daags 10 g.

Als u behandeld wordt om uw bloed schoon te maken. Dit is nodig als uw nieren niet goed werken (hemodialyse):

- Gebruik Lokelma alleen op dagen zonder dialyse.
- De aanbevolen startdosis is 5 g eenmaal daags.
- Uw arts kan besluiten dat u meer nodig heeft (maximaal 15 g eenmaal daags).
- Gebruik niet meer dan 15 g eenmaal daags.

Dit geneesmiddel gebruiken

- Probeer dit middel elke dag op hetzelfde tijdstip te gebruiken.
- U mag dit geneesmiddel met of zonder voedsel gebruiken.

Hoe gebruikt u dit middel?

- Open het sachet en giet het poeder in een drinkglas met ongeveer 45 ml niet-bruisend water.
- Roer het geheel goed door elkaar en drink de smaakloze vloeistof direct op.
- Het poeder lost niet op en de vloeistof is troebel. Het poeder zakt snel naar de bodem van het glas. Als dit gebeurt, roert u alles opnieuw door elkaar en drinkt u alles op.
- Spoel het glas met meer water en drink dit op zodat u alles van het geneesmiddel heeft ingenomen.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u te veel van dit geneesmiddel heeft ingenomen. Stop met het gebruik van dit middel totdat u een arts heeft geraadpleegd.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

- Als u vergeten bent een dosis van dit geneesmiddel te gebruiken, slaat u deze dosis over.
- Gebruik uw volgende dosis op het normale tijdstip.
- Gebruik geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Verlaag de dosis van dit geneesmiddel niet en stop er niet mee zonder dit te bespreken met de arts die het middel heeft voorgeschreven. De kaliumgehalten in uw bloed kunnen namelijk weer stijgen als u met het middel stopt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige als u een van de volgende bijwerkingen krijgt: **Vaak** voorkomende bijwerkingen (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers).

- u voelt zich moe of heeft spierzwakte of krampen; dit kan een teken zijn dat uw bloedkalium te laag is geworden. Neem onmiddellijk contact op met uw arts als deze symptomen ernstig worden.
- u houdt vocht vast, wat leidt tot zwellingen in uw lichaam (meestal in de voeten en enkels).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het sachet na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel gelden geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is natriumzirkoniumcyclosilicaat.

Lokelma 5 g poeder voor orale suspensie

Elk sachet bevat 5 g natriumzirkoniumcyclosilicaat.

Lokelma 10 g poeder voor orale suspensie

Elk sachet bevat 10 g natriumzirkoniumcyclosilicaat.

Er zitten geen andere stoffen in dit geneesmiddel.

Hoe ziet Lokelma eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Het poeder voor orale suspensie is een wit tot grijs poeder. Het wordt geleverd in een sachet.

Lokelma 5 g poeder voor orale suspensie

Elk sachet bevat 5 g poeder.

Lokelma 10 g poeder voor orale suspensie

Elk sachet bevat 10 g poeder.

De sachets worden geleverd in een verpakking met 3 of 30 sachets.

Mogelijk worden niet alle verpakkingen in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Zweden

Fabrikant

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Zweden

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel.: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel.: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.