

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lokelma 5 g pó para suspensão oral
Lokelma 10 g pó para suspensão oral

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Lokelma 5 g pó para suspensão oral

Cada saqueta contém 5 g de ciclossilicato de zircónio sódico
Cada saqueta de 5 g contém aproximadamente 400 mg de sódio.

Lokelma 10 g pó para suspensão oral

Cada saqueta contém 10 g de ciclossilicato de zircónio sódico
Cada saqueta de 10 g contém aproximadamente 800 mg de sódio.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para suspensão oral.

Pó branco a cinzento.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Lokelma é indicado em doentes adultos para o tratamento da hipercalemia (ver secções 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos, incluindo idosos

Fase de correção

A dose inicial recomendada de Lokelma é 10 g, administrada três vezes por dia sob a forma de suspensão oral em água. Quando a normocaliemia é obtida, o regime de manutenção dever ser seguido (ver abaixo).

Geralmente, a normocaliemia é obtida dentro de 24 a 48 horas. Se os doentes continuarem hipercalemicos após 48 horas de tratamento, o mesmo regime pode ser continuado por mais 24 horas. Se a normocaliemia não for obtida após 72 horas de tratamento, devem ser consideradas outras abordagens terapêuticas.

Fase de manutenção

Uma vez obtida a normocaliemia, a dose mínima efetiva de Lokelma para prevenir a recorrência de hipercalemia deve ser estabelecida. Recomenda-se uma dose inicial de 5 g uma vez por dia, com possibilidade de titulação até 10 g uma vez por dia, ou redução até 5 g uma vez a cada dois dias, conforme necessário, para manter um nível de potássio normal. Não deve ser utilizado mais de 10 g por dia durante a terapêutica de manutenção.

Os níveis de potássio sérico devem ser monitorizados regularmente durante o tratamento. A frequência da monitorização irá depender de vários fatores incluindo outros medicamentos, progressão da doença renal crónica e ingestão de potássio na dieta.

Se ocorrer hipocaliemia grave, Lokelma deve ser descontinuado e o doente reavaliado.

Doentes em hemodiálise crónica

Para doentes em diálise, Lokelma deve ser administrado apenas em dias que não sejam de diálise. A dose inicial recomendada é de 5 g uma vez por dia. Para estabelecer normocaliemia (4,0-5,0 mmol/l), a dose pode ser titulada aumentando ou diminuindo semanalmente, com base no valor do potássio sérico pré-diálise após o longo intervalo interdialítico (LIDI - *long inter-dialytic interval*). A dose pode ser ajustada em intervalos de uma semana em incrementos de 5 g a 15 g uma vez por dia em dias sem diálise. Recomenda-se monitorização semanal do potássio sérico enquanto a dose é ajustada; uma vez estabelecida a normocaliemia, o potássio deve ser monitorizado regularmente (por exemplo, mensalmente ou mais frequentemente com base na avaliação clínica, incluindo alterações no potássio da dieta ou medicamentos que afetam o potássio sérico).

Dose omitida

Se um doente falhar uma dose deve ser instruído a tomar a próxima dose à hora habitual.

Populações especiais:

Doentes com compromisso renal/hepático

Não são necessários ajustes de dose em doentes com compromisso renal ou hepático.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Lokelma em crianças e adolescentes (< 18 anos) não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Para via oral.

A suspensão pode ser tomada com ou sem alimentos.

Para instruções acerca da preparação da suspensão, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Níveis de potássio sérico

O potássio sérico deve ser monitorizado quando for clinicamente indicado, inclusive após alterações nos medicamentos que possam afetar a concentração de potássio sérico (p.ex. inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) ou diuréticos) e após titulação da dose de Lokelma.

Hipocaliemia

Pode ser observada hipocaliemia (ver secção 4.8). A titulação de dose, como descrito na posologia de manutenção, pode ser necessária nestes casos para prevenir hipocaliemia moderada ou grave. Em doentes com hipocaliemia grave, Lokelma deve ser descontinuado e o doente deve ser reavaliado.

Prolongamento do intervalo QT

Durante a correção da hipercaliemia, pode-se observar um alongamento do intervalo QT como o resultado fisiológico de uma diminuição na concentração sérica de potássio.

Risco de interação com radiografias

O ciclossilicato de zircónio sódico pode ser opaco nas radiografias. Caso o doente necessite de uma radiografia abdominal, os radiologistas devem ter isto em mente.

Perfuração intestinal

O risco de perfuração intestinal com a utilização de Lokelma é atualmente desconhecido. Não foram notificados acontecimentos de perfuração intestinal com Lokelma. Uma vez que foi notificada perfuração intestinal com polímeros que atuam no trato gastrointestinal, deve-se prestar atenção específica aos sinais e sintomas relacionados com a perfuração intestinal.

Conteúdo em sódio

Este medicamento contém aproximadamente 400 mg de sódio por 5 g de dose, equivalente a 20% da ingestão diária máxima recomendada pela OMS (Organização Mundial de Saúde) de 2 g de sódio para um adulto.

Lokelma é considerado rico em sódio. Isto deve ser particularmente tido em consideração para aqueles que se encontrem em dieta com pouco sal.

Limitações dos dados clínicos

Hipercaliemia grave

A experiência em doentes com concentrações de potássio sérico superiores a 6,5 mmol/l é limitada.

Exposição a longo prazo

Os ensaios clínicos com Lokelma não incluíram exposições superiores a um ano.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeito de outros medicamentos sobre o ciclossilicato de zircónio sódico

Uma vez que o ciclossilicato de zircónio sódico não é absorvido nem metabolizado pelo organismo, não são esperados efeitos de outros medicamentos na ação farmacológica de ciclossilicato de zircónio sódico.

Efeito do ciclossilicato de zircónio sódico sobre outros medicamentos

Uma vez que o ciclossilicato de zircónio sódico não é absorvido nem metabolizado pelo organismo, e não se liga significativamente a outros medicamentos, os efeitos a outros medicamentos são limitados. O ciclossilicato de zircónio sódico pode aumentar transitoriamente o pH gástrico através da absorção dos iões de hidrogénio o que pode levar a alterações na solubilidade e na cinética de absorção de medicamentos administrados concomitantemente com biodisponibilidade dependente do pH. Num estudo clínico de interação fármaco-fármaco realizado em indivíduos saudáveis com administração concomitante de ciclossilicato de zircónio sódico com amlodipina, clopidogrel, atorvastatina, furosemida, glipizida, varfarina, losartan ou levotiroxina não resultaram em interações fármaco-fármaco clinicamente significativas. Consistente com a administração concomitante de dabigatran e outros modificadores do ácido gástrico, os valores de C_{max} e AUC de dabigatran foram aproximadamente 40% mais baixos quando administrados concomitantemente com ciclossilicato de zircónio sódico.

Não é necessário ajustar a dose ou espaçar o tempo de administração para qualquer um destes medicamentos. No entanto, o ciclossilicato de zircónio sódico deve ser administrado pelo menos 2 horas antes ou 2 horas depois de medicamentos orais, com biodisponibilidade dependente do pH gástrico clinicamente significativa.

Exemplos de medicamentos que devem ser administrados 2 horas antes ou depois do ciclossilicato de zircónio sódico para evitar a possibilidade de aumentar a interação medicamentosa com o pH gástrico, são antifúngicos azoles (cetoconazole, itraconazole e posaconazole), fármacos anti-VIH (atazanavir, nelfinavir, indinavir, ritonavir, saquinavir, raltegravir, ledipasvir e rilpivirina) e inibidores da tirosinacina (erlotinib, dasatinib e nilotinib).

Ciclossilicato de zircônio sódico pode ser administrado concomitantemente, sem espaçamento dos tempos de dosagem, com medicamentos orais que não exibem biodisponibilidade dependente do pH.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização do ciclossilicato de zircônio sódico em mulheres grávidas. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Lokelma durante a gravidez.

Amamentação

Num estudo pós-natal em ratos, a exposição materna ao ciclossilicato de zircônio sódico não teve qualquer efeito sobre o desenvolvimento pós-natal. Devido às suas propriedades físico-químicas, o ciclossilicato de zircônio sódico não é absorvido sistemicamente e não se prevê a sua excreção no leite materno. Não se antecipam efeitos sobre recém-nascidos/latentes amamentados, uma vez que a exposição sistémica ao ciclossilicato de zircônio sódico, da mulher a amamentar é desprezável. Lokelma pode ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

Não foram observados efeitos adversos no desenvolvimento embrio-fetal em ratos ou em coelhos tratados.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Lokelma sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentemente notificadas foram hipocaliemia (4,1%) e acontecimentos relacionados com edema (5,7%).

Lista tabelada de reações adversas

O perfil de segurança de Lokelma foi avaliado em ensaios clínicos que envolveram 1.760 doentes com 507 doentes expostos durante um ano.

As reações adversas identificadas nos ensaios controlados são apresentadas na Tabela 1. A frequência de reações adversas utiliza a seguinte convenção: Muito frequentes ($\geq 1/10$); Frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muito raros ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 1. Lista de reações adversas em estudos clínicos

Classes de Sistemas de Órgãos	Frequentes
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipocaliemia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Acontecimentos relacionados com edema

Descrição das reações adversas selecionadas

Hipocaliemia

Nos ensaios clínicos, 4,1% dos doentes tratados com Lokelma desenvolveram hipocaliemia com um valor de potássio sérico inferior a 3,5 mmol/l, que foi resolvido com ajuste de dose ou descontinuação de Lokelma.

Acontecimentos relacionados com edema

Foram notificados por 5,7% dos doentes tratados com Lokelma, acontecimentos relacionados com edema, incluindo sobrecarga de líquidos, retenção de líquidos, edema generalizado, hipervolemia, edema localizado, edema, edema periférico e tumefação periférica. Os acontecimentos foram apenas observados na fase de manutenção e foram mais frequentemente observados em doentes tratados com 15 g. Aproximadamente 53% dos doentes foram controlados com a iniciação de um diurético ou com o ajuste de dose do diurético; os restantes não necessitaram de tratamento.

Exposição a longo prazo

Em 2 estudos clínicos abertos, com exposição de 874 indivíduos a Lokelma até 1 ano, os seguintes acontecimentos foram notificados como relacionados pelos investigadores: acontecimentos gastrointestinais [obstipação (2,9%), diarreia (0,9%), dor/distensão abdominal (0,5%), náuseas (1,6%) e vômitos (0,5%)]; e reações de hipersensibilidade [erupção cutânea (0,3%) e prurido (0,1%)]. Estes acontecimentos foram de natureza ligeira a moderada, e nenhum foi notificado como grave e foram geralmente resolvidos enquanto o doente continuava o tratamento. Devido ao desenho do estudo ser aberto, uma relação causal entre estes acontecimentos e Lokelma não pode ser definitivamente estabelecida.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

A sobredosagem com ciclossilicato de zircónio sódico pode originar hipocaliemia. O potássio sérico deve ser verificado e pode ser dado um suplemento de potássio, conforme necessário.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos utilizados para o tratamento da hipercaliemia e hiperfosfatemia, código ATC: V03AE10

Mecanismo de ação

O ciclossilicato de zircónio sódico é um pó inorgânico não polimérico, não absorvido com uma estrutura uniforme de microporos que captura o potássio preferencialmente por troca de catiões de hidrogénio e sódio. O ciclossilicato de zircónio sódico é altamente seletivo para os iões de potássio, mesmo na presença de outros catiões, tais como cálcio e magnésio, *in vitro*. O ciclossilicato de zircónio sódico captura o potássio ao longo de todo o trato gastrointestinal (GI) e reduz a concentração de potássio livre no lúmen GI, diminuindo, desta forma, os níveis de potássio sérico e aumentando a excreção fecal de potássio para resolver a hipercaliemia.

Efeitos farmacodinâmicos

O ciclossilicato de zircónio sódico começa a reduzir as concentrações de potássio sérico em apenas 1 hora após ingestão e a normocaliemia pode ser obtida normalmente dentro de 24 a 48 horas. O ciclossilicato de zircónio sódico não afeta as concentrações séricas de cálcio ou magnésio, nem a excreção urinária de sódio. Há uma forte correlação entre os níveis iniciais de potássio sérico e a dimensão do efeito; os doentes com níveis iniciais mais elevados de potássio sérico têm maior redução do potássio sérico. A excreção urinária de potássio diminui como consequência de uma redução na concentração de potássio sérico. Num estudo realizado em indivíduos saudáveis aos quais foi dado Lokelma 5 g ou 10 g, uma vez por dia durante quatro dias, foi observada uma redução na concentração de potássio sérico dependente da dose e da excreção urinária de potássio total acompanhada por

aumentos médios na excreção fecal de potássio. Não foram observadas alterações estatisticamente significativas na excreção urinária de sódio.

Não foram realizados estudos para investigar a farmacodinâmica quando o ciclossilicato de zircônio sódico é administrado com ou sem alimentos.

Foi também demonstrado que o ciclossilicato de zircônio sódico liga-se ao amônio, *in vitro* e *in vivo*, removendo deste modo o amônio e aumentando os níveis de bicarbonato séricos. Os doentes tratados com Lokelma experienciaram um aumento de bicarbonato de 1,1 mmol/l com 5 g uma vez por dia, de 2,3 mmol/l com 10 g uma vez por dia e de 2,6 mmol/l com 15 g uma vez por dia em comparação com um aumento médio de 0,6 mmol/l no grupo a receber placebo. Num ambiente onde não foram controlados outros fatores que afetam a renina e a aldosterona, Lokelma demonstrou uma variação independente da dose nos níveis médios de aldosterona séricos (intervalo: -30% a -31%) em comparação com o grupo placebo (+14%). Não foram observados efeitos consistentes na pressão arterial sistólica e diastólica.

Adicionalmente, foram observadas reduções médias do azoto ureico sérico (AUS) nos grupos de 5 g (1,1 mg/dl) e de 10 g (2,0 mg/dl), três vezes por dia, em comparação com pequenos aumentos médios nos grupos placebo (0,8 mg/dl) e de dose baixa de ciclossilicato de zircônio sódico (0,3 mg/dl).

Eficácia e segurança clínicas

Os efeitos redutores de potássio de Lokelma foram demonstrados em três ensaios aleatorizados, em dupla ocultação, controlados com placebo em doentes com hipercaliemia. Os três estudos avaliaram o efeito inicial de Lokelma para corrigir a hipercaliemia durante um período de 48 horas e dois dos estudos também avaliaram a manutenção do efeito da normocaliemia obtido. Os estudos de manutenção incluíram doentes com doença renal crónica (58%), insuficiência cardíaca (10%), diabetes *mellitus* (62%) e em terapêutica com inibidores do SRAA (68%). Adicionalmente, dois estudos de manutenção, abertos e com extensão avaliaram a segurança a longo prazo de Lokelma. Estes cinco estudos incluíram 1.760 doentes a quem foram dadas doses de Lokelma; dos quais 507 foram expostos durante pelo menos 360 dias. Adicionalmente, a eficácia e segurança de Lokelma foram estudadas num estudo em dupla ocultação, controlado com placebo de 196 doentes em hemodiálise crónica com hipercaliemia, que receberam doses de Lokelma durante 8 semanas. Nestes estudos, Lokelma reduziu o potássio sérico e manteve os níveis de potássio sérico normais independentemente da causa subjacente de hipercaliemia, idade, sexo, raça, comorbilidades, ou utilização concomitante de inibidores do SRAA. Não foram impostas restrições na dieta; os doentes foram instruídos a continuar a sua dieta normal sem quaisquer alterações específicas.

Estudo 1

Um estudo de correção e manutenção de duas fases controlado com placebo

Um ensaio clínico com duas partes, em dupla ocultação, aleatorizado, controlado com placebo de 753 doentes (idade média de 66 anos, intervalo de 22 a 93 anos) com hipercaliemia ($5 \leq 6,5$ mmol/l; valor inicial médio de potássio de 5,3 mmol/l), e incluindo doentes com doença renal crónica, insuficiência cardíaca, diabetes *mellitus*, e em terapêutica com inibidores do SRAA.

Durante a fase de correção, os doentes foram aleatorizados para receber Lokelma (1,25 g; 2,5 g; 5 g ou 10 g) ou placebo, administrado três vezes por dia nas 48 horas iniciais (Tabela 2).

Tabela 2. Fase de correção (Estudo 1): Percentagem de indivíduos normocaliemicos após 48 horas de Lokelma

	Dose de Lokelma (três vezes por dia)				
	Placebo	1,25 g	2,5 g	5 g	10 g
N	158	154	141	157	143
Valor inicial de potássio sérico, mmol/l	5,3	5,4	5,4	5,3	5,3
Normocaliemia às 48 horas, %	48	51	68	78	86
Valor-p vs. placebo		NS	< 0,001	< 0,001	< 0,001

NS: não significativo

Lokelma 10 g administrado três vezes por dia diminuiu o potássio sérico em -0,7 mmol/l às 48 horas ($p < 0,001$ vs placebo); foi observada uma redução estatisticamente significativa de 14% de potássio, 1 hora após a primeira dose. Os doentes com níveis de potássio iniciais elevados obtiveram uma maior resposta a Lokelma. Os doentes com níveis de potássio pré-tratamento superiores a 5,5 mmol/l (média do valor inicial de 5,8 mmol/l) obtiveram um decréscimo médio de 1,1 mmol/l às 48 horas, enquanto os doentes com níveis de potássio iniciais inferiores ou iguais a 5,3 mmol/l obtiveram um decréscimo médio de 0,6 mmol/l na dose mais elevada.

Os doentes que ficaram normocaliemicos após receberem Lokelma durante a fase de correção foram novamente aleatorizados para receberem placebo uma vez por dia ou Lokelma uma vez por dia na mesma dose que tinham recebido três vezes por dia durante a fase de correção (Tabela 3).

Tabela 3. Fase de manutenção (12 dias, Estudo 1): Número médio de dias normocaliemicos

Dose de Lokelma na fase de correção	Tratamento na fase de manutenção (uma vez por dia)				Valor-p vs. placebo
	Placebo		Lokelma		
	n	Dias	n	Dias	
1,25 g três vezes por dia	41	7,6	49	7,2	NS
2,5 g três vezes por dia	46	6,2	54	8,6	0,008
5 g três vezes por dia	68	6,0	64	9,0	0,001
10 g três vezes por dia	61	8,2	63	10,2	0,005

NS: não significativo

No final do período de manutenção, quando Lokelma deixou de ser administrado, a média dos níveis de potássio aumentou para valores perto dos iniciais.

Estudo 2

Um estudo de manutenção controlado com placebo, multifásico, com uma fase adicional aberta

Na fase de correção do estudo, 258 doentes com hipercaliemia (média do valor inicial de 5,6; intervalo de 4,1-7,2 mmol/l) receberam 10 g de Lokelma administrado três vezes por dia durante 48 horas.

Foram observadas reduções no potássio 1 hora após a administração da primeira dose de 10 g de Lokelma. O tempo médio para atingir a normocaliemia foi de 2,2 horas com 66% dos doentes a atingir a normocaliemia às 24 horas e 88% às 48 horas. As respostas foram maiores em doentes com hipercaliemia mais grave; o potássio sérico diminuiu 0,8; 1,2 e 1,5 mmol/l em doentes com valores iniciais de potássio sérico $< 5,5$; 5,5-5,9 e ≥ 6 mmol/l, respetivamente.

Os doentes que obtiveram a normocaliemia (níveis de potássio entre 3,5 e 5 mmol/l) foram aleatorizados em dupla ocultação para uma das três doses de Lokelma [5 g (n=45), 10 g (n=51) ou 15 g (n=56)] ou placebo (n=85) administrado uma vez por dia durante 28 dias (fase de descontinuação da aleatorização em dupla ocultação).

A proporção de indivíduos com média de potássio sérico $< 5,1$ mmol/l desde o 8 ao 29 Dia do Estudo (período de três semanas), foi maior com doses de 5 g, 10 g e 15 g de Lokelma uma vez por dia (80%, 90% e 94%, respetivamente), comparado com o placebo (46%). Houve uma descida média no potássio sérico de 0,77 mmol/l; 1,10 mmol/l; 1,19 mmol/l e 0,44 mmol/l, respetivamente e a proporção de indivíduos que se mantiveram normocaliemicos foi de 71%, 76%, 85% e 48% a fazerem as doses de 5 g, 10 g, 15 g de Lokelma uma vez por dia e placebo, respetivamente.

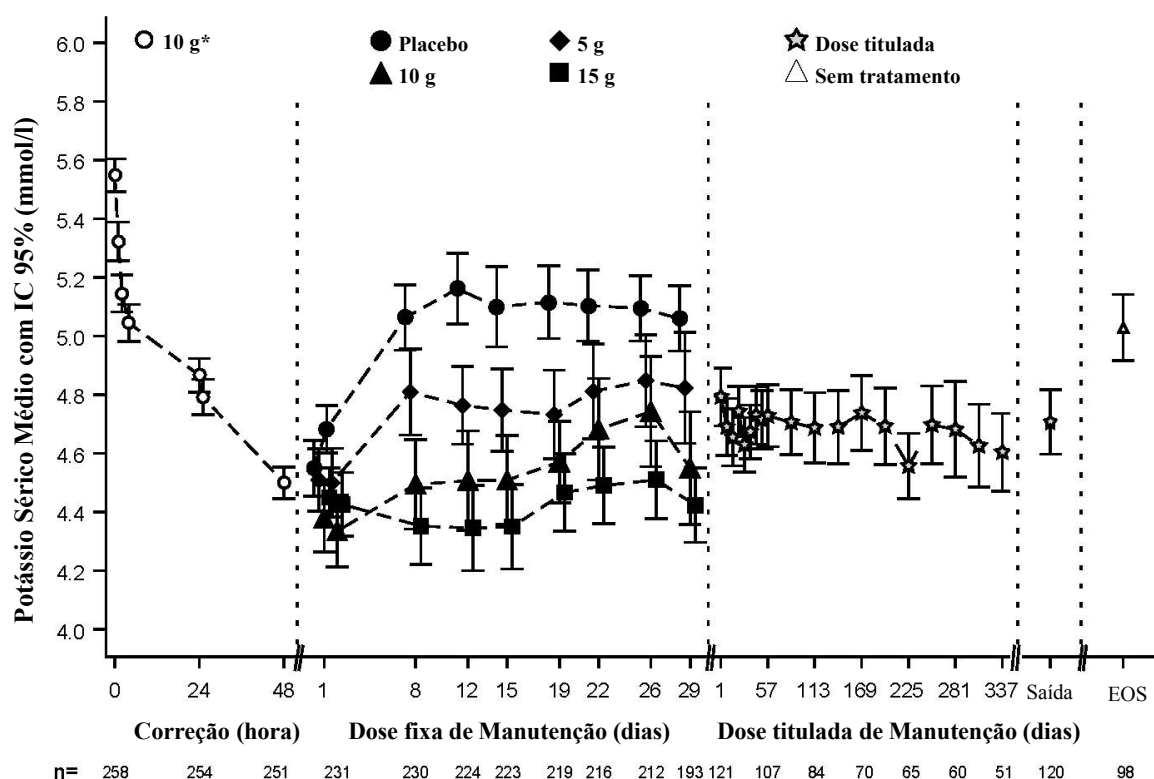
Resultados de titulação de Lokelma na fase de manutenção (fase aberta): 123 doentes participaram na fase aberta de 11 meses. A proporção dos indivíduos com média de potássio sérico $< 5,1$ mmol/l foi de 88%, o nível de potássio sérico médio foi 4,66 mmol/l e a proporção de medições de potássio sérico

abaixo de 3,5 mmol/l foi inferior a 1%; entre 3,5 e 5,1 mmol/l foi de 77%; ou entre 3,5 e 5,5 mmol/l foi de 93%, independentemente de outros fatores que possam influenciar o potássio sérico. O tratamento foi descontinuado no fim do estudo (Dia 365).

As estimativas de Kaplan-Meier do tempo até à recidiva na fase de manutenção mostraram dependência da dose, com um tempo médio entre 4 a 21 dias para a dose de 5 g, dependendo dos valores iniciais de potássio sérico. O potássio sérico deve ser monitorizado periodicamente e a dose de Lokelma deve ser titulada como descrito na secção 4.2 Posologia e modo de administração.

A Figura 1 apresenta o potássio sérico médio durante as fases de correção e manutenção do estudo.

Figura 1. Fases de correção e manutenção (Estudo 2): potássio sérico médio ao longo do tempo com IC 95%



Saída=Última Visita 1 dia após a Última Dose, EOS=Fim do Estudo (7 dias +/- 1 dia após a Última Dose)
 *Administrado três vezes por dia

Estudo 3

Um estudo em doentes com doença renal crónica com hipercalemia

Este estudo foi um estudo de escalonamento de dose em dupla ocultação controlado com placebo em 90 doentes (60 doentes com Lokelma; 30 controlos) com valor inicial de TFGe entre 30-60 ml/min/1,73 m² e hipercalemia (valor inicial de potássio sérico de 5,2 mmol/l, intervalo de 4,6-6 mmol/l). Os doentes foram aleatorizados para receberem doses crescentes de Lokelma (0,3 g; 3 g e 10 g) ou placebo, administrado três vezes por dia com alimentos durante dois a quatro dias. O parâmetro de avaliação primário foi a taxa de alteração no potássio sérico desde o valor inicial ao longo dos 2 primeiros dias de tratamento. O ensaio atingiu o parâmetro de avaliação primário de eficácia com as doses de 3 g e 10 g de Lokelma comparado com o placebo. Lokelma na dose de 10 g e na dose de 3 g resultou numa redução máxima média de 0,92 mmol/l e 0,43 mmol/l, respetivamente. As colheitas de urina de vinte e quatro horas mostraram que Lokelma diminuiu a excreção urinária de potássio desde o valor inicial em 15,8 mmol/24 h comparado com o aumento de placebo de 8,9 mmol/24 h (p < 0,001). A excreção de sódio manteve-se inalterada relativamente ao de placebo (10 g, aumento de 25,4 mmol/24 h comparado com o aumento de placebo de 36,9 mmol/24 h (NS)).

Estudo 4

Um estudo de segurança e eficácia aberto, de duas fases, multicêntrico e doses múltiplas

Neste estudo avaliaram-se os efeitos de Lokelma a longo prazo (até 12 meses) em 751 indivíduos com hipercaliemia (média do valor inicial de 5,59 mmol/l; intervalo de 4,3-7,6 mmol/l). As condições de comorbilidade incluíram doença renal crônica (65%), diabetes *mellitus* (64%), insuficiência cardíaca (15%) e hipertensão (83%). Foi notificada a utilização de diuréticos e de inibidores do SRAA em 51% e em 70% dos indivíduos, respetivamente. Durante a fase de correção, administraram-se 10 g de Lokelma três vezes por dia durante pelo menos 24 horas e até às 72 horas. Os indivíduos que alcançaram a normocaliemia (3,5-5,0 mmol/l, inclusive) dentro das 72 horas, entraram na fase de manutenção do estudo. Todos os indivíduos na fase de manutenção receberam Lokelma numa dose inicial de 5 g uma vez por dia, que podia ser aumentada de 5 g em 5 g uma vez por dia (até um máximo de 15 g uma vez por dia) ou ser reduzida (até um mínimo de 5 g uma vez cada dois dias) com base no regime de ajuste de dose.

A normocaliemia foi alcançada em 494/748 (66%), 563/748 (75%) e 583/748 (78%) dos indivíduos após 24, 48 e 72 horas da fase de correção de dose com uma redução média no potássio sérico de 0,81 mmol/l; 1,02 mmol/l e 1,10 mmol/l às 24 (n=748), 48 (n=104) e 72 (n=28) horas, respetivamente. A normocaliemia foi dependente da concentração de potássio inicial, com indivíduos com valores iniciais de concentrações de potássio sérico elevados, a obter uma redução mais proeminente após o início da medicação do estudo, mas com uma menor proporção de indivíduos a atingir a normocaliemia. Cento e vinte e seis doentes tiveram um valor inicial de potássio sérico $\geq 6,0$ mmol/l (média do valor inicial de potássio de 6,28 mmol/l). Estes indivíduos tiveram uma redução média de 1,37 mmol/l no final da fase de correção.

Tabela 4. Fase de correção (Estudo 4): proporção de indivíduos com concentração de potássio sérico entre 3,5 e 5,0 mmol/l, inclusive, ou entre 3,5 e 5,5 mmol, inclusive, por dia de estudo na fase de correção – população ITT

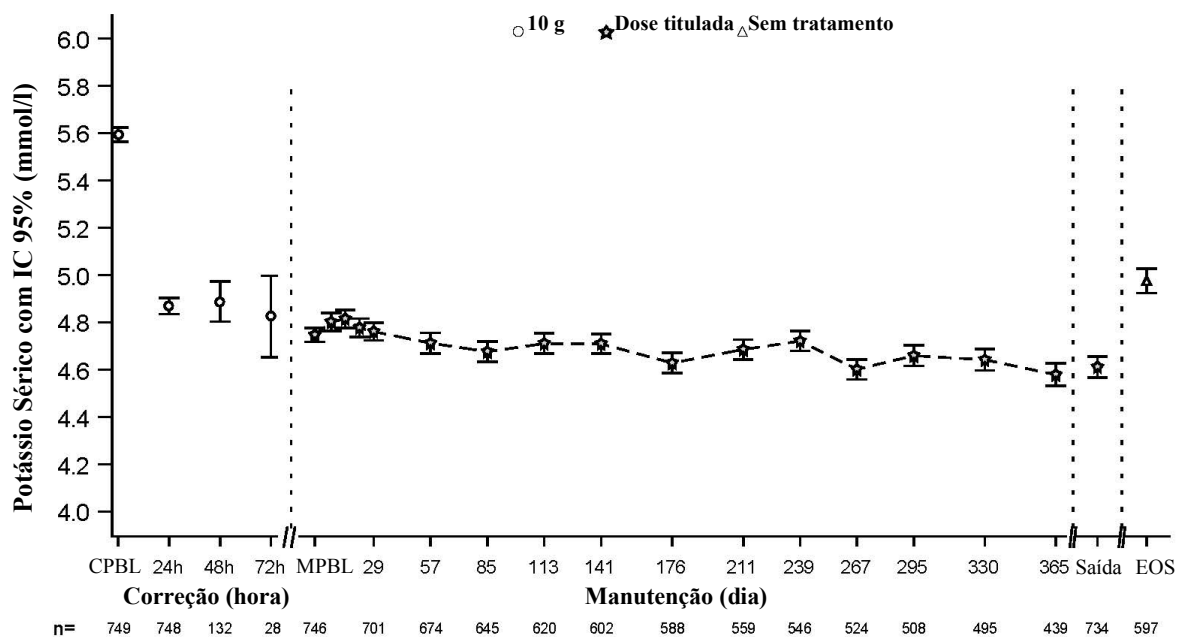
Fase de Correção (FC)	Lokelma 10 g três vezes por dia (N=749)					
	Potássio sérico de 3,5 a 5,0 mmol/l, inclusive			Potássio sérico de 3,5 a 5,5 mmol/l, inclusive		
	n/N	Proporção	IC 95%	n/N	Proporção	IC 95%
FC às 24 horas	494/748	0,660	0,625; 0,694	692/748	0,925	0,904; 0,943
FC às 48 horas	563/748	0,753	0,720; 0,783	732/748	0,979	0,965; 0,988
FC às 72 horas/Última FC	583/748	0,779	0,748; 0,809	738/748	0,987	0,976; 0,994

Nota: um indivíduo teve um valor pós-dose que ultrapassou 1 dia após a última dose. Portanto, o indivíduo foi selecionado para o grupo de População ITT da Fase de Correção; no entanto, o ponto de tempo foi excluído da análise.

A normocaliemia foi mantida enquanto os doentes permaneceram com o fármaco e o potássio sérico médio aumentou após descontinuação. Entre os doentes que utilizaram inibidores do SRAA no início do estudo, 89% não interromperam a terapêutica com inibidores do SRAA, 74% conseguiram manter a mesma dose durante a fase de manutenção e entre aqueles que não utilizaram inibidores do SRAA no início do estudo, 14% foram capazes de iniciar esta terapêutica. Apesar da utilização de inibidores do SRAA, 75,6% dos indivíduos mantiveram a normocaliemia, durante a fase de manutenção.

A figura 2 ilustra o potássio sérico médio ao longo das fases de correção e manutenção do estudo.

Figura 2: Fases de correção e manutenção num estudo aberto de 12 meses (Estudo 4) - potássio sérico médio ao longo do tempo com IC 95%



CPBL=Valor inicial da Fase de Correção, MPBL=Valor inicial da Fase de Manutenção
Saída=Última Visita 1 dia após a Última Dose, EOS=Fim do Estudo (7 dias +/- 1 dia após a Última Dose)

Estudo 5

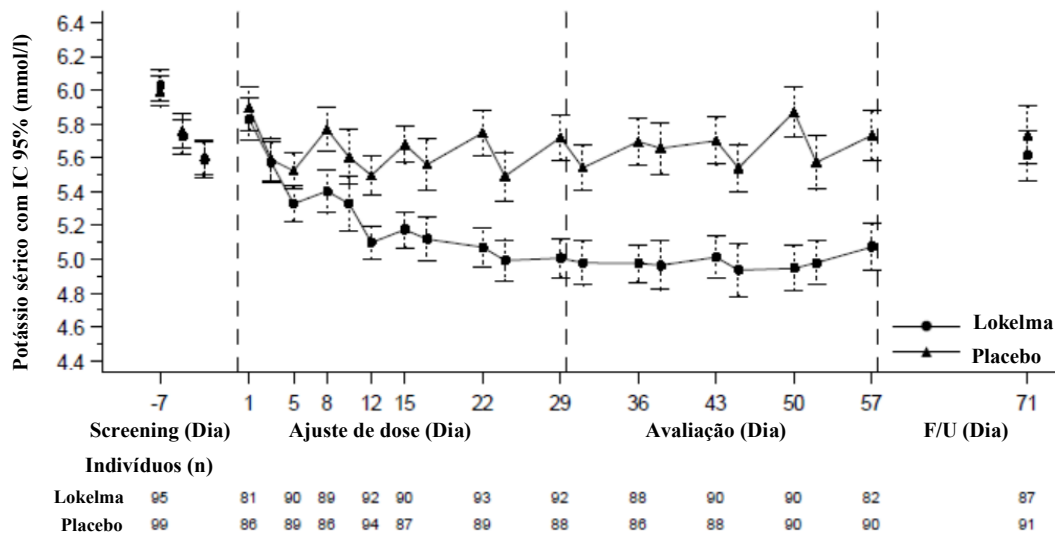
Estudo aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo em doentes em hemodiálise crônica

Neste estudo, 196 doentes (idade média de 58 anos, compreendida entre 20 a 86 anos) com doença renal terminal em diálise estável há pelo menos 3 meses e hipercaliemia pré-diálise persistente foram aleatorizados para receber Lokelma 5 g ou placebo uma vez por dia em dias sem diálise. Na aleatorização, os níveis médios de potássio sérico foram de 5,8 mmol/l (intervalo 4,2-7,3 mmol/l) no grupo Lokelma e 5,9 mmol/l (intervalo 4,2-7,3 mmol/l) no grupo placebo. Para atingir o nível de potássio sérico pré-diálise entre 4,0-5,0 mmol/l durante o período de ajuste da dose (primeiras 4 semanas), a dose podia ser ajustada semanalmente em incrementos de 5 g até 15 g uma vez por dia com base na medição de potássio sérico pré-diálise após o LIDI. A dose alcançada no final do período de ajuste da dose foi mantida durante o período de avaliação subsequente de 4 semanas. No final do período de ajuste da dose, 37%, 43% e 19% dos doentes estavam em Lokelma 5 g, 10 g e 15 g. A proporção de doentes com resposta, definida como aqueles indivíduos que mantiveram um potássio sérico pré-diálise entre 4,0 e 5,0 mmol/l em pelo menos 3 dos 4 tratamentos de diálise após o LIDI e que não receberam terapêutica de resgate durante o período de avaliação, foi de 41% no grupo Lokelma e 1% no grupo placebo ($p < 0,001$) (ver Figura 3).

Nas análises *post-hoc*, o número de vezes que os doentes apresentaram potássio sérico entre 4,0 e 5,0 mmol/l após o LIDI durante o período de avaliação foi maior no grupo Lokelma. 24% dos doentes encontravam-se dentro deste intervalo em todas as 4 visitas no grupo Lokelma e nenhum no grupo placebo. As análises *post-hoc* mostraram que a proporção de doentes que mantiveram o nível sérico de potássio entre 3,5 e 5,5 mmol/l em pelo menos 3 dos 4 tratamentos de diálise após o LIDI durante o período de avaliação foi de 70% no grupo Lokelma e 21% no grupo placebo.

No final do tratamento, o nível médio de potássio sérico pós-diálise foi de 3,6 mmol/l (intervalo de 2,6-5,7 mmol/l) no grupo Lokelma e 3,9 mmol/l (intervalo 2,2-7,3 mmol/l) no grupo placebo. Não houve diferenças entre os grupos Lokelma e placebo no incremento de peso interdialítico (IDWG - *interdialytic weight gain*). O IDWG foi definido como o peso pré-diálise menos o peso pós-diálise na sessão de diálise anterior e foi medido após o LIDI.

Figura 3: Níveis médios de potássio sérico pré-diálise ao longo do tempo em doentes em diálise crônica



F/U- (follow-up) período de acompanhamento

Os limites de erro exibidos correspondem a intervalos de confiança de 95%.

n = Número de doentes com zero-faltas de medições de potássio em uma visita específica.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Lokelma em um ou mais subgrupos da população pediátrica, crianças do sexo feminino e masculino desde o nascimento até à idade inferior aos 18 anos, com hipercalemia (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O ciclossilicato de zircónio sódico é um composto inorgânico, insolúvel que não é sujeito a metabolização enzimática. Adicionalmente, os estudos clínicos demonstraram que não é absorvido sistemicamente. Um estudo de balanço de massa, *in vivo*, em ratos mostrou que o ciclossilicato de zircónio sódico foi recuperado nas fezes sem evidência de absorção sistémica. Devido a estes fatores e à sua insolubilidade, não foram realizados estudos nem *in vivo* nem *in vitro* para avaliar o seu efeito nas enzimas do citocromo P450 (CYP450) ou na atividade de transporte.

Eliminação

O ciclossilicato de zircónio sódico é eliminado pela via fecal.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para humanos, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Nenhum

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

5 ou 10 g de pó em saquetas em folha laminada PET/alu/PELBD ou PET/PEBD/alu/EAA/PELBD

Apresentações: 3, 28 ou 30 saquetas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Preparação para suspensão oral

O conteúdo total da saqueta deve ser esvaziado num copo com aproximadamente 45 ml de água e deve ser bem mexido. O líquido insípido deverá ser bebido enquanto ainda estiver turvo. O pó não se irá dissolver. Se o pó assentar, o líquido deve ser mexido outra vez e ingerido. Se necessário, enxague o copo com mais água para assegurar que todo o conteúdo é ingerido.

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 22 de março de 2018

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85 Södertälje
Suécia

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Lokelma 5 g pó para suspensão oral
ciclossilicato de zircónio sódico

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada saqueta contém 5 g de ciclossilicato de zircónio sódico.
Alto teor de sódio – para mais informação consultar folheto informativo.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Pó para suspensão oral.

3 saquetas

28 saquetas

30 saquetas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Saquetas PET/alu/PELBD

EU/1/17/1173/001 3 saquetas
EU/1/17/1173/005 28 saquetas
EU/1/17/1173/002 30 saquetas

Saquetas PET/PEBD/alu/EAA/PELBD

EU/1/17/1173/007 3 saquetas
EU/1/17/1173/008 28 saquetas
EU/1/17/1173/009 30 saquetas

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

lokelmä 5 g

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lokelma 10 g pó para suspensão oral
ciclossilicato de zircónio sódico

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada saqueta contém 10 g de ciclossilicato de zircónio sódico.
Alto teor de sódio – para mais informação consultar folheto informativo.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para suspensão oral.

3 saquetas

28 saquetas

30 saquetas

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Saquetas PET/alu/PELBD

EU/1/17/1173/003 3 saquetas

EU/1/17/1173/006 28 saquetas

EU/1/17/1173/004 30 saquetas

Saquetas PET/PEBD/alu/EAA/PELBD

EU/1/17/1173/010 3 saquetas

EU/1/17/1173/011 28 saquetas

EU/1/17/1173/012 30 saquetas

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

lokelmä 10 g

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

SAQUETAS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Lokelma 5 g pó para suspensão oral
ciclossilicato de zircónio sódico
Via oral

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Para abrir, corte pela parte superior.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

Cada saqueta contém 5 g.

6. OUTROS

AstraZeneca

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

SAQUETAS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Lokelma 10 g pó para suspensão oral
ciclossilicato de zircônio sódico
Via oral

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Para abrir, corte pela parte superior.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

Cada saqueta contém 10 g.

6. OUTROS

AstraZeneca

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Lokelma 5 g pó para suspensão oral Lokelma 10 g pó para suspensão oral ciclossilicato de zircónio sódico

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, ou farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Lokelma e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Lokelma
3. Como tomar Lokelma
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Lokelma
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Lokelma e para que é utilizado

Lokelma contém a substância ativa ciclossilicato de zircónio sódico.

Lokelma é utilizado para tratar a hipercaliemia em adultos. A hipercaliemia significa que há um nível elevado de potássio no sangue.

Lokelma baixa os níveis elevados de potássio no seu organismo e ajuda a mantê-los num nível normal. À medida que passa pelo seu estômago e intestino Lokelma liga-se ao potássio e os dois em conjunto são eliminados pelo seu organismo através das suas fezes, baixando a quantidade de potássio no organismo.

2. O que precisa de saber antes de tomar Lokelma

Não tome Lokelma

- Se tem alergia à substância ativa.

Advertências e precauções

Monitorização

O seu médico ou enfermeiro irá verificar o seu nível de potássio no sangue quando começar a tomar este medicamento:

- Isto é para assegurar que está a tomar a dose correta. A dose pode ser aumentada ou diminuída conforme o seu nível de potássio no sangue.
- O tratamento pode ser interrompido se o seu nível de potássio no sangue ficar muito baixo.

Enquanto está a tomar Lokelma, fale com o seu médico ou enfermeiro se

- necessitar fazer uma radiografia, uma vez que Lokelma pode afetar a interpretação dos resultados.
- tiver dor repentina ou grave no seu abdómen, que pode ser um sinal de um problema que se observa com outros medicamentos que atuam no trato gastrointestinal.

Fale com o seu farmacêutico ou médico se precisar de tomar Lokelma 5 g, ou mais, diariamente por um período prolongado, especialmente se foi aconselhado a seguir uma dieta com pouco sal (sódio).

Crianças e adolescentes

Não dê este medicamento a crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos. Isto porque os efeitos de Lokelma em crianças e adolescentes não são conhecidos.

Outros medicamentos e Lokelma

Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Em particular, informe-os sobre quaisquer medicamentos que possam alterar os seus níveis de potássio no sangue pois pode ser necessário alterar a sua dose de Lokelma. Estes incluem:

- diuréticos (medicamentos que aumentam a produção de urina)
- inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) tal como enalapril, e bloqueadores dos recetores da angiotensina cujo nome termina com sartan (medicamentos para a pressão arterial elevada e para problemas do coração)
- inibidores da renina tal como aliscireno (para a pressão arterial elevada)

Igualmente, informe o seu médico ou enfermeiro se está a tomar algum dos seguintes medicamentos:

- cetoconazole, itraconazole e posaconazole (utilizados para tratar infeções fúngicas)
- atazanavir, nelfinavir, indinavir, ritonavir, saquinavir, raltegravir, ledipasvir e rilpivirina (utilizados para tratar infeções por VIH)
- inibidores da tirosinacina tais como erlotinib, dasatinib e nilotinib (utilizados para tratar cancro)

Se alguma das situações acima se aplica a si (ou se não tiver a certeza), fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de tomar este medicamento.

Gravidez e amamentação

Gravidez

Não utilize este medicamento durante a gravidez pois não há informação sobre a sua utilização na gravidez.

Amamentação

Não se antecipam efeitos sobre recém-nascidos/latentes (bebés) amamentados, uma vez que a exposição sistémica a Lokelma, da mulher a amamentar é desprezável. Lokelma pode ser utilizado durante a amamentação.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Os efeitos deste medicamento sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

Lokelma contém sódio

Este medicamento contém aproximadamente 400 mg de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa) em cada 5 g de dose. Isto é equivalente a 20% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

3. Como tomar Lokelma

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Quanto tomar

Dose inicial - para diminuir o seu nível elevado de potássio para o normal:

- A dose recomendada é de 10 g tomada três vezes por dia.
- O medicamento demora um ou dois dias a atuar.
- Não tome esta dose inicial mais do que três dias.

Dose de manutenção - para manter o seu nível de potássio dentro do intervalo normal após ter sido diminuído:

- A dose recomendada é de 5 g tomada uma vez por dia.
- O seu médico pode decidir que precisa de mais (10 g uma vez por dia) ou menos do que isto (5 g uma vez a cada dois dias).
- Não tome uma dose de manutenção superior a 10 g uma vez por dia.

Se estiver em terapêutica de hemodiálise:

- Tome Lokelma apenas em dias que não sejam de diálise.
- A dose inicial recomendada é de 5 g tomados uma vez por dia.
- O seu médico pode decidir que precisa de mais (até 15 g uma vez por dia).
- Não tome mais de 15 g uma vez por dia.

Tomar este medicamento

- Tente tomar Lokelma todos os dias à mesma hora.
- Pode tomar este medicamento com ou sem alimentos.

Como tomar

- Abra a saqueta e despeje o pó num copo com aproximadamente 45 ml de água sem gás (não gaseificada).
- Mexa bem e beba o líquido sem sabor imediatamente.
- O pó não se dissolve e o líquido tem um aspeto turvo. O pó vai depositar-se no fundo do copo rapidamente. Se isso acontecer, volte a mexer o líquido e beba o conteúdo.
- Enxague o copo com mais água e beba o conteúdo para tomar todo o medicamento.

Se tomar mais Lokelma do que deveria:

Se tomar mais deste medicamento do que deveria, contacte um médico imediatamente. Não tome mais até falar com um médico.

Caso se tenha esquecido de tomar Lokelma

- Se se esquecer de tomar uma dose deste medicamento, não tome a dose esquecida.
- Em seguida, tome a próxima dose como habitual no seu horário normal.
- Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Lokelma

Não reduza a dose deste medicamento nem pare de tomá-lo sem falar com o médico que o receitou. Isto porque pode voltar a ter níveis elevados de potássio no seu sangue.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Informe o seu médico ou enfermeiro se tiver algum dos seguintes efeitos indesejáveis:

Frequentes (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas).

- começar a sentir-se cansado, ou tiver fraqueza muscular ou câibras, isto pode ser um sinal de que o potássio no seu sangue está muito baixo. Contacte o seu médico imediatamente se estes sintomas se agravarem.
- começar a acumular líquido nos tecidos, levando ao inchaço em qualquer parte do seu corpo (geralmente nos pés e tornozelos).

Desconhecido (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

- começar a ter dor ou desconforto abdominal, náuseas, vômitos, diarreia ou prisão de ventre.
- começar a ter comichão na pele ou verificar vermelhidão ou descamação da sua pele.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Lokelma

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e na saqueta após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Lokelma

A substância ativa é ciclossilicato de zircónio sódico.

Lokelma 5 g pó para suspensão oral

Cada saqueta contém 5 g de ciclossilicato de zircónio sódico.

Lokelma 10 g pó para suspensão oral

Cada saqueta contém 10 g de ciclossilicato de zircónio sódico.

Não há outros componentes neste medicamento.

Qual o aspeto de Lokelma e conteúdo da embalagem

O pó para suspensão oral é um pó branco a cinzento. Apresenta-se numa saqueta.

Lokelma 5 g pó para suspensão oral

Cada saqueta contém 5 g de pó.

Lokelma 10 g pó para suspensão oral

Cada saqueta contém 10 g de pó.

As saquetas são comercializadas em embalagens contendo 3, 28 ou 30 saquetas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suécia

Fabricante

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85 Södertälje
Suécia

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

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 9801 1

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

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>