

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Lokelma 5 g prašak za oralnu suspenziju
Lokelma 10 g prašak za oralnu suspenziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Lokelma 5 g prašak za oralnu suspenziju

Jedna vrećica sadrži 5 g natrijevog cirkonijskog ciklosilikata.
Jedna vrećica od 5 g sadrži približno 400 mg natrija.

Lokelma 10 g prašak za oralnu suspenziju

Jedna vrećica sadrži 10 g natrijevog cirkonijskog ciklosilikata.
Jedna vrećica od 10 g sadrži približno 800 mg natrija.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za oralnu suspenziju

Bijeli do sivi prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lokelma je indicirana za liječenje hiperkalijemije kod odraslih bolesnika (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Korekcijska faza

Preporučena početna doza lijeka Lokelma iznosi 10 g, a primjenjuje se peroralno triput na dan, kao suspenzija u vodi. Nakon što se postigne normokalijemija, treba prijeći na režim održavanja (vidjeti u nastavku).

Normokalijemija se obično postiže unutar 24 do 48 sati. Ako je hiperkalijemija prisutna i nakon 48 sati liječenja, isti se režim može nastaviti primjenjivati još 24 sata. Ako se normokalijemija ne postigne nakon 72 sata liječenja, potrebno je razmotriti druge terapijske opcije.

Faza održavanja

Nakon što se postigne normokalijemija, potrebno je utvrditi minimalnu učinkovitu dozu lijeka Lokelma kojom će se spriječiti ponovna pojava hiperkalijemije. Za održavanje normalne razine kalija preporučuje se početna doza od 5 g jedanput na dan, uz moguće povećanje na 10 g jedanput na dan ili smanjenje na 5 g jedanput svaki drugi dan, prema potrebi. Za terapiju održavanja ne smije se primjenjivati doza veća od 10 g jedanput na dan.

Razine kalija u serumu treba redovito kontrolirati tijekom liječenja (vidjeti dio 4.4).

Propuštena doza

Ako bolesnik propusti uzeti dozu, treba ga uputiti da uzme sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Nije potrebno mijenjati uobičajenu dozu kod bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega koji nisu na kroničnoj hemodijalizi.

Kod bolesnika na dijalizi Lokelma se smije primjenjivati samo u danima kad se ne provodi dijaliza. Preporučena početna doza iznosi 5 g jedanput na dan. Radi postizanja normokalijemije (4,0 - 5,0 mmol/l) doza se može jednom tjedno smanjiti ili povećati ovisno o serumskoj vrijednosti kalija prije dijalize nakon dugog intervala između dijaliza. Doza se može prilagođavati u intervalima od tjedan dana, i to u koracima od 5 g sve do doze od 15 g jedanput na dan primijenjene u danima kad se ne provodi dijaliza. Tijekom razdoblja prilagodbe doze preporučuje se jednom tjedno kontrolirati razinu kalija u serumu; nakon što se postigne normokalijemija, razinu kalija treba redovito kontrolirati (npr. jednom mjesečno ili češće na temelju kliničke prosudbe, uzimajući u obzir i promjene u unosu kalija putem hrane ili lijekove koji utječu na serumske vrijednosti kalija).

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Nije potrebno mijenjati uobičajenu dozu kod bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Starija populacija

Nema posebnih preporuka za doziranje i primjenu u toj populaciji.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Lokelma kod djece i adolescenata (< 18 godina) nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Cijeli sadržaj vrećice(a) treba istresti u čašu koja sadrži približno 45 ml vode i dobro ga promiješati. Tekućinu bez okusa treba popiti dok je još mutna. Prašak se neće otopiti. Ako se prašak nataloži na dnu, treba ponovno promiješati tekućinu i popiti je. Po potrebi treba isprati čašu s još vode kako bi se osiguralo da se popije sav lijek.

Suspenzija se može uzeti s hranom ili bez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Razine kalija u serumu

Potrebno je nadzirati razine kalija u serumu kada je to klinički indicirano, uključujući nakon promjena u lijekovima koji utječu na serumsku koncentraciju kalija (npr. inhibitori renin-angiotenzin-aldosteronskog sustava [RAAS] ili diuretici) te nakon titracije doze lijeka Lokelma.

Učestalost kontrola ovisit će o različitim faktorima, uključujući druge lijekove, progresiju kronične bubrežne bolesti i unos kalija putem hrane.

Hipokalijemija

Može se pojaviti hipokalijemija (vidjeti dio 4.8). U takvim slučajevima možda će biti potrebno titrirati dozu kako je opisano u odlomku o doziranju tijekom faze održavanja, kako bi se spriječila umjerena do teška hipokalijemija. Kod bolesnika s teškom hipokalijemijom potrebno je prekinuti primjenu lijeka Lokelma i ponovno ocijeniti bolesnikovo stanje.

QT prolongacija

Tijekom korekcije hiperkalijemije, može se pojaviti produljenje QT intervala kao fiziološka posljedica sniženja serumske koncentracije kalija.

Rizik od interakcije s rendgenskim zrakama

Natrijev cirkonijev ciklosilikat može biti neproziran za rendgenske zrake. Radiolozi moraju to imati na umu ako se bolesnika podvrgava rendgenskom snimanju abdomena.

Intestinalna perforacija

Rizik od intestinalne perforacije kod primjene lijeka Lokelma je trenutno nepoznat. Budući da je intestinalna perforacija prijavljena kod primjene lijekova koji vežu kalij, uključujući lijek Lokelma, potrebno je obratiti posebnu pažnju na znakove i simptome povezane s intestinalnom perforacijom.

Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži približno 400 mg natrija po dozi od 5 g, što odgovara 20% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporuci Svjetske zdravstvene organizacije (SZO) za odraslu osobu. Smatra se da Lokelma sadrži visok udio natrija. To treba posebno uzeti u obzir kod osoba na dijeti s niskim udjelom soli.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinak drugih lijekova na natrijev cirkonijev ciklosilikat

Budući da se natrijev cirkonijev ciklosilikat ne apsorbira i ne metabolizira u tijelu, ne očekuje se da će drugi lijekovi utjecati na farmakološku aktivnost natrijevog cirkonijevog ciklosilikata.

Učinak natrijevog cirkonijevog ciklosilikata na druge lijekove

Budući da se natrijev cirkonijev ciklosilikat ne apsorbira i ne metabolizira u tijelu niti se u značajnoj mjeri vezuje za druge lijekove, njegovi su učinci na druge lijekove ograničeni. Natrijev cirkonijev ciklosilikat može privremeno povišati želučani pH apsorpcijom iona vodika te može izmijeniti topljivost i apsorpcijsku kinetiku istodobno primijenjenih lijekova čija bioraspoloživost ovisi o vrijednosti pH. U kliničkom ispitivanju interakcija između lijekova provedenom kod zdravih ispitanika, istodobna primjena natrijevog cirkonijevog ciklosilikata i amlodipina, klopidoigrela, atorvastatina, furosemida, glipizida, varfarina, losartana ili levotiroksina nije dovela do klinički značajnih interakcija između lijekova. Kao što je slučaj i kod istodobne primjene dabigatrana s drugim modifikatorima želučane kiseline, C_{max} i AUC dabigatrana bili su približno 40% niži kod njegove istodobne primjene s natrijevim cirkonijevim ciklosilikatom. Ni za jedan od tih lijekova nije potrebno prilagođavati dozu niti vremenski razdvajati njihovu primjenu. Međutim, natrijev cirkonijev ciklosilikat treba primijeniti najmanje 2 sata prije ili 2 sata nakon primjene oralnih lijekova čija bioraspoloživost u klinički značajnoj mjeri ovisi o želučanom pH.

Primjeri lijekova koje treba primijeniti 2 sata prije ili nakon uzimanja natrijevog cirkonijevog ciklosilikata kako bi se izbjegla moguća interakcija uslijed povišenog želučanog pH su azolni antimikotici (ketokonazol, itraconazol i posakonazol), lijekovi za HIV (atazanavir, nelfinavir,

indinavir, ritonavir, sakvinavir, raltegravir, ledipasvir i rilpivirin) te inhibitori tirozin kinaze (erlotinib, dasatinib i nilotinib).

Nije potreban razmak između primjene doza natrijevog cirkonijskog ciklosilikata i oralnih lijekova čija bioraspoloživost ne ovisi o pH-vrijednosti.

U drugom ispitivanju interakcija između lijekova u zdravih dobrovoljaca, istodobna primjena lijeka Lokelma u dozi od 15 g s takrolimusom u dozi od 5 mg rezultirala je smanjenjem AUC i C_{max} takrolimusa za 37%, odnosno 29%. Stoga, takrolimus je potrebno uzeti najmanje 2 sata prije ili nakon lijeka Lokelma. U istom ispitivanju, istodobna primjena lijeka Lokelma i ciklosporina nije pokazala klinički značajnu interakciju.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka o primjeni natrijevog cirkonijskog ciklosilikata kod trudnica. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ni neizravne štetne učinke u smislu reproduktivne toksikosti (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, poželjno je izbjegavati primjenu lijeka Lokelma tijekom trudnoće.

Dojenje

U postnatalnom ispitivanju kod štakora, izloženost majke natrijevom cirkonijskom ciklosilikatu nije imala učinka na postnatalni razvoj. Zbog svojih fizičko-kemijskih svojstava, natrijev cirkonijski ciklosilikat ne podliježe sistemskoj apsorpciji i stoga se ne očekuje njegovo izlučivanje u majčino mlijeko. Budući da je sistemska izloženost dojilje natrijevom cirkonijskom ciklosilikatu zanemariva, ne očekuju se učinci na dojeno novorođenče/dojenče. Lokelma se može uzimati tijekom dojenja.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o učinku natrijevog cirkonijskog ciklosilikata na plodnost ljudi. Kod štakora primjena natrijevog cirkonijskog ciklosilikata nije utjecala na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Lokelma ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave bile su hipokalijemija (4,1%) i događaji povezani s edemom (5,7%).

U dvama otvorenim kliničkim ispitivanjima izloženosti lijeku Lokelma tijekom razdoblja do 1 godine, koja su obuhvatila 874 ispitanika, ispitivači su prijavili sljedeće događaje kao povezane s lijekom: gastrointestinalne događaje [konstipacija (2,9%), mučnina (1,6%), proljev (0,9%), bol u abdomenu/distenzija abdomena (0,5%) i povraćanje (0,5%)] te reakcije preosjetljivosti [osip (0,3%) i pruritus (0,1%)]. Ti su događaji bili blage do umjerene težine i nijedan nije prijavljen kao ozbiljan. Događaji su se u načelu povukli s nastavkom liječenja. S obzirom na otvoreni dizajn ispitivanja ne može se utvrditi uzročna povezanost između tih događaja i lijeka Lokelma.

U kliničkim ispitivanjima provedenim u zemljama s pretežno azijskom populacijom, u bolesnika koji nisu bili na dijalizi i primali su lijek Lokelma opažena je konstipacija s procijenjenom učestalošću od 8,9%; i koja se povukla nakon prilagodbe doze ili prekida liječenja.

Tablični prikaz nuspojava

Sigurnosni profil lijeka Lokelma ocjenjivao se u kliničkim ispitivanjima koja su uključivala 1760 bolesnika, od kojih je njih 507 bilo izloženo lijeku tijekom jedne godine.

Nuspojave utvrđene u kontroliranim ispitivanjima i prijavama nakon stavljanja lijeka u promet prikazane su u Tablici 1. Nuspojave navedene u nastavku razvrstane su prema učestalosti i klasifikaciji organskih sustava. Za određivanje učestalosti nuspojava koristile su se sljedeće kategorije: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 1. Popis nuspojava iz kliničkih ispitivanja i prijava nakon stavljanja lijeka u promet

Klasifikacija organskih sustava	Često
Poremećaji metabolizma i prehrane	hipokalijemija
Poremećaji probavnog sustava	konstipacija
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	dogadjaji povezani s edemom

Opis odabranih nuspojava

Hipokalijemija

U kliničkim se ispitivanjima kod 4,1% bolesnika liječenih lijekom Lokelma razvila hipokalijemija, uz vrijednost kalija u serumu manju od 3,5 mmol/l, koja se povukla nakon prilagodbe doze ili prekida primjene lijeka Lokelma.

Događaji povezani s edemom

Događaje povezane s edemom, uključujući zadržavanje tekućine, generalizirani edem, hipervolemiju, lokalizirani edem, edem, periferni edem i periferno oticanje, prijavilo je 5,7% bolesnika liječenih lijekom Lokelma. Ti su događaji opaženi samo u fazi održavanja i češće su zabilježeni kod bolesnika liječenih dozom od 15 g. Kod do 53% bolesnika ti su događaji zbrinuti uvođenjem diuretika ili prilagođavanjem doze diuretika; ostalima nije bilo potrebno liječenje.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Predoziranje natrijevim cirkonijevim ciklosilikatom može dovesti do hipokalijemije. Treba provjeriti serumsku razinu kalija i po potrebi nadomjestiti kalij.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali terapijski pripravci; Lijekovi za liječenje hiperkalijemije i hiperfosfatemije, ATK oznaka: V03AE10

Mehanizam djelovanja

Natrijev cirkonijev ciklosilikat je nepolimerni anorganski prašak jednolične mikroporozne strukture koji se ne apsorbira i koji preferencijalno vezuje kalij u zamjenu za katione vodika i natrija. Natrijev cirkonijev ciklosilikat je *in vitro* visoko selektivan za ione kalija, čak i u prisutnosti drugih kationa, kao što su kationi kalcija i magnezija. Natrijev cirkonijev ciklosilikat vezuje kalij kroz cijeli gastrointestinalni (GI) sustav i smanjuje koncentraciju nevezanog kalija u GI lumenu te na taj način snižuje razine kalija u serumu i povećava njegovo izlučivanje fecesom kako bi se korigirala hiperkalijemija.

Farmakodinamički učinci

Natrijev cirkonijev ciklosilikat započinje snižavati serumsku koncentraciju kalija već 1 sat nakon ingestije i normokalijemija može biti postignuta obično unutar 24 do 48 sati. Natrijev cirkonijev ciklosilikat ne utječe na serumske koncentracije kalcija ni magnezija niti na izlučivanje natrija mokraćom. Postoji bliska korelacija između početnih vrijednosti kalija u serumu i razine učinka; bolesnici s višim početnim vrijednostima kalija u serumu ostvaruju veće sniženje serumskih razina kalija. Izlučivanje kalija mokraćom je smanjeno, što je posljedica snižene koncentracije kalija u serumu. U ispitivanju provedenom kod zdravih ispitanika koji su primali lijek Lokelma u dozi od 5 g ili 10 g jedanput na dan tijekom četiri dana, o dozi ovisno sniženje serumске koncentracije kalija i ukupno izlučivanje kalija mokraćom bilo je praćeno povećanjima srednje vrijednosti izlučivanja kalija fecesom. Nisu primijećene statistički značajne promjene u izlučivanju natrija mokraćom.

Nijedno ispitivanje nije provedeno kako bi se istražila farmakodinamika kada se natrijev cirkonijev ciklosilikat uzima s hranom ili bez nje.

Pokazalo se da natrijev cirkonijev ciklosilikat vezuje amonijak *in vitro* i *in vivo* te tako uklanja amonijak i povisuje serumske razine bikarbonata. Kod bolesnika liječenih lijekom Lokelma vrijednost bikarbonata porasla je za 1,1 mmol/l uz dozu od 5 g jedanput na dan, 2,3 mmol/l uz dozu od 10 g jedanput na dan te 2,6 mmol/l uz dozu od 15 g jedanput na dan, dok je srednja vrijednost porasta razine bikarbonata kod bolesnika koji su primali placebo iznosila 0,6 mmol/l. U uvjetima u kojima drugi faktori koji utječu na renin i aldosteron nisu bili kontrolirani, Lokelma je dovela do o dozi neovisne promjene srednje vrijednosti serumskih razina aldosterona (raspon: od -30% do -31%) u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo (+14%). Nije primijećen dosljedan učinak na sistolički i dijastolički krvni tlak.

Nadalje, primijećena su srednja smanjenja ureje u krvi (BUN, engl. *blood urea nitrogen*) u skupini liječenoj dozom od 5 g (1,1 mg/dl) i onoj liječenoj dozom od 10 g (2,0 mg/dl) triput na dan, u odnosu na mala srednja povećanja u skupini koja je primala placebo (0,8 mg/dl) i onoj liječenoj niskom dozom natrijevog cirkonijevog ciklosilikata (0,3 mg/dl).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Učinci lijeka Lokelma na snižavanje razine kalija dokazani su u tri randomizirana, dvostruko slijepa, placebo kontrolirana ispitivanja provedena kod bolesnika s hiperkalijemijom. U sva tri ispitivanja ocjenjivao se početni učinak lijeka Lokelma na korekciju hiperkalijemije tijekom 48-satnog razdoblja, a u dva se ispitivanja ocjenjivalo i održavanje postignute normokalijemije. U ispitivanjima terapije održavanja bili su uključeni bolesnici s kroničnom bubrežnom bolešću (58%), zatajivanjem srca (10%), šećernom bolešću (62%) te oni liječeni RAAS inhibitorima (68%). Nadalje, u dva otvorena ispitivanja terapije održavanja ocjenjivala se dugoročna sigurnost lijeka Lokelma. U tih je pet ispitivanja bilo uključeno 1760 bolesnika koji su primali lijek Lokelma; 507 njih bilo je izloženo lijeku tijekom najmanje 360 dana. Osim toga, djelotvornost i sigurnost lijeka Lokelma ispitivale su se i u dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju kod 196 bolesnika na kroničnoj hemodijalizi koji su imali hiperkalijemiju i koji su primali doze lijeka Lokelma tijekom 8 tjedana. U tim je ispitivanjima Lokelma snizila serumske razine kalija i održavala ih u normalnim vrijednostima neovisno o podležem uzroku hiperkalijemije, dobi, spolu, rasi, popratnoj bolesti ili istodobnoj

primjeni RAAS inhibitora. Nisu nametnuta nikakva prehrabena ograničenja; bolesnici su dobili naputak da se nastave hraniti kao i obično, bez ikakvih specifičnih promjena.

1. ispitivanje

Dvofazno placebo kontrolirano ispitivanje primjene radi korekcije i održavanja

Dvostruko slijepo, randomizirano, placebo kontrolirano ispitivanje provedeno u dva razdoblja uključivalo je 753 bolesnika (srednja dob: 66 godina; raspon: 22 do 93 godine) s hiperkalijemijom ($5 \text{ do } \leq 6,5 \text{ mmol/l}$; prosječna početna vrijednost kalija: $5,3 \text{ mmol/l}$), među kojima su bili bolesnici s kroničnom bubrežnom bolešću, zatajivanjem srca, šećernom bolešću te oni liječeni RAAS inhibitorima.

Tijekom korekcijske faze, bolesnici su bili randomizirani za primanje lijeka Lokelma ($1,25 \text{ g}$, $2,5 \text{ g}$, 5 g ili 10 g) ili placeba, triput na dan tijekom prvih 48 sati (Tablica 2).

Tablica 2. Korekcijska faza (1. ispitivanje): Postotak ispitanika s normokalijemijom nakon 48 sati liječenja lijekom Lokelma

	Placebo	Doza lijeka Lokelma (triput na dan)			
		1,25 g	2,5 g	5 g	10 g
N	158	154	141	157	143
Početna vrijednost kalija u serumu, mmol/l	5,3	5,4	5,4	5,3	5,3
Normokalijemija nakon 48 sati, %	48	51	68	78	86
p-vrijednost naspram placeba		NZ	< 0,001	< 0,001	< 0,001

NZ: nije značajno

Lokelma u dozi od 10 g primijenjenoj triput na dan snizila je serumsku vrijednost kalija za $0,7 \text{ mmol/l}$ nakon 48 sati ($p < 0,001$ naspram placeba); statistički značajno sniženje razine kalija za 14% primijećeno je 1 sat nakon prve doze. Bolesnici s višim početnim vrijednostima kalija ostvarili su jači odgovor na lijek Lokelma. Bolesnici kojima su vrijednosti kalija prije liječenja bile iznad $5,5 \text{ mmol/l}$ (prosječna početna vrijednost: $5,8 \text{ mmol/l}$) ostvarili su prosječno smanjenje za $1,1 \text{ mmol/l}$ nakon 48 sati, dok su oni s početnim vrijednostima kalija od $5,3 \text{ mmol/l}$ ili manje ostvarili prosječno smanjenje za $0,6 \text{ mmol/l}$ pri najvišoj dozi.

Bolesnici koji su postigli normokalijemiju nakon primanja lijeka Lokelma tijekom korekcijske faze bili su ponovno randomizirani za primanje placeba jedanput na dan ili lijeka Lokelma jedanput na dan u istoj dozi u kojoj su ga primali triput na dan tijekom korekcijske faze (Tablica 3).

Tablica 3. Faza održavanja (12 dana, 1. ispitivanje): Srednja vrijednost broja dana s normokalijemijom

Doza lijeka Lokelma u korekcijskoj fazi	Liječenje u fazi održavanja (jedanput na dan)				p-vrijednost naspram placeba
	Placebo	Lokelma			
	n	Dani	n	Dani	
1,25 g triput na dan	41	7,6	49	7,2	NZ
2,5 g triput na dan	46	6,2	54	8,6	0,008
5 g triput na dan	68	6,0	64	9,0	0,001
10 g triput na dan	61	8,2	63	10,2	0,005

NZ: nije značajno

Na kraju razdoblja održavanja, kada se Lokelma više nije primjenjivala, prosječne razine kalija porasle su do vrijednosti blizu početnima.

2. ispitivanje

Višefazno placebom kontrolirano ispitivanje terapije održavanja s dodatnom otvorenom fazom

U korekcijskoj fazi ispitivanja, 258 bolesnika s hiperkalijemijom (prosječna početna vrijednost: 5,6; raspon: 4,1 – 7,2 mmol/l) primalo je 10 g lijeka Lokelma triput na dan tijekom 48 sati. Pad razine kalija primijećen je 1 sat nakon prve doze lijeka Lokelma od 10 g. Medijan vremena do nastupa normokalijemije iznosio je 2,2 sata; 66% bolesnika postiglo je normokalijemiju nakon 24 sata, a 88% njih nakon 48 sati. Odgovor na lijek bio je jači kod bolesnika s težom hiperkalijemijom; vrijednosti kalija u serumu smanjile su se za 0,8, 1,2 i 1,5 mmol/l kod bolesnika kojima je početna serumska vrijednost kalija iznosila < 5,5, od 5,5 do 5,9 odnosno ≥ 6 mmol/l.

Bolesnici koji su postigli normokalijemiju (vrijednosti kalija između 3,5 i 5 mmol/l) bili su randomizirani na dvostruko slijep način za primanje jedne od triju doza lijeka Lokelma (5 g [n = 45], 10 g [n = 51], 15 g [n = 56]) ili placebo (n = 85) jedanput na dan tijekom 28 dana (dvostruko slijepa, randomizirana faza prekida primjene lijeka).

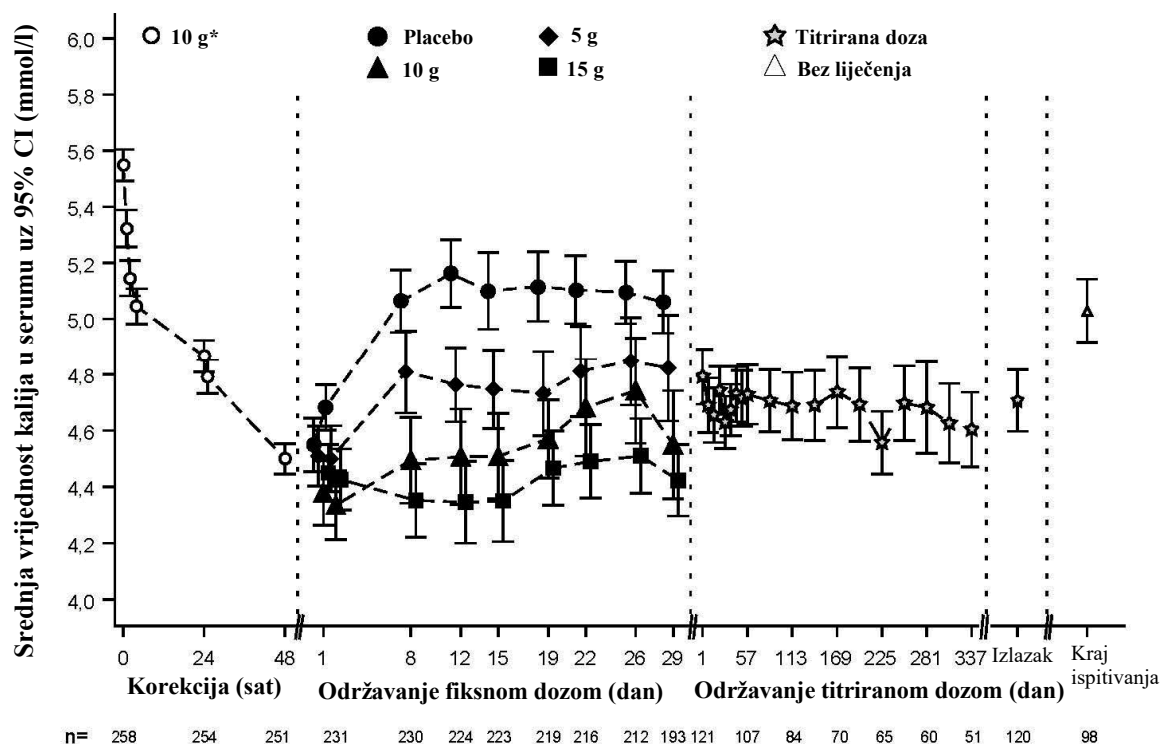
Udio ispitanika s prosječnom serumskom vrijednošću kalija < 5,1 mmol/l od 8. do 29. dana ispitivanja (trotjedno razdoblje) bio je veći među bolesnicima liječenima lijekom Lokelma u dozi od 5 g, 10 g i 15 g jedanput na dan (80%, 90% odnosno 94%) u odnosu na one koji su primali placebo (46%). Srednje vrijednosti sniženja serumske razine kalija uz doze lijeka Lokelma od 5 g, 10 g i 15 g jedanput na dan odnosno uz placebo iznosile su 0,77 mmol/l, 1,10 mmol/l, 1,19 mmol/l odnosno 0,44 mmol/l, dok je udio bolesnika u kojih je održana normokalijemija iznosio 71%, 76%, 85% odnosno 48%.

Rezultati iz (otvorene) faze održavanja uz titraciju lijeka Lokelma: 123 bolesnika bila su uključena u 11-mjesečnu otvorenu fazu. Udio ispitanika s prosječnom serumskom vrijednošću kalija < 5,1 mmol/l iznosio je 88%, a prosječna serumska vrijednost kalija 4,66 mmol/l; udio izmjerenih vrijednosti kalija u serumu ispod 3,5 mmol/l bio je manji od 1%, udio vrijednosti između 3,5 i 5,1 mmol/l iznosio je 77%, dok je udio vrijednosti između 3,5 i 5,5 mmol/l bio 93%, neovisno o drugim faktorima koji bi mogli utjecati na kalij u serumu. Liječenje je prekinuto na dan izlaska iz ispitivanja (365. dan).

Procjene vremena do relapsa za fazu održavanja prema Kaplan-Meierovoj metodi pokazale su da vrijeme do relapsa ovisi o dozi, a medijan toga vremena uz dozu od 5 g kretao se od 4 do 21 dana, ovisno o početnim vrijednostima kalija u serumu. Kalij u serumu treba periodički kontrolirati, a dozu lijeka Lokelma titrirati kako je opisano u dijelu 4.2.

Slika 1 prikazuje srednje vrijednosti kalija u serumu tijekom korekcijske faze i faze održavanja u ispitivanju.

Slika 1: Korekcijska faza i faza održavanja (2. ispitivanje): srednje vrijednosti kalija u serumu tijekom vremena uz 95% CI



Izlazak = posljednji posjet unutar jednoga dana od posljednje doze; kraj ispitivanja = 7 dana +/- 1 dan nakon posljednje doze

*Primijenjeno triput na dan

3. ispitivanje

Ispitivanje kod bolesnika s kroničnom bubrežnom bolešću i hiperkalijemijom

Ovo je ispitivanje bilo dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje uz postupno povećavanje doze, provedeno kod 90 bolesnika (60 bolesnika liječenih lijekom Lokelma; 30 kontrolnih ispitanika) s početnom vrijednošću eGFR-a od 30 do 60 ml/min/1,73 m² i hiperkalijemijom (početna serumska vrijednost kalija: 5,2 mmol/l; raspon: 4,6 – 6 mmol/l). Bolesnici su bili randomizirani za primanje lijeka Lokelma u dozama koje su se postupno povećavale (0,3 g, 3 g i 10 g) ili placebo, triput na dan uz obroke, tijekom 2 do 4 dana. Primarna mjera ishoda bila je brzina promjene serumske razine kalija u odnosu na početnu vrijednost tijekom prva 2 dana liječenja. Ispitivanje je postiglo primarnu mjeru ishoda uz doze lijeka Lokelma od 3 g i 10 g u odnosu na placebo. Lokelma u dozi od 10 g i 3 g dovela je do maksimalnih sniženja čije su srednje vrijednosti iznosile 0,92 mmol/l odnosno 0,43 mmol/l. Prikupljanje uzoraka mokraće tijekom 24 sata pokazalo je da je Lokelma smanjila izlučivanje kalija mokraćom za 15,8 mmol/24 sata u odnosu na početnu vrijednost, dok je uz placebo zabilježeno povećanje za 8,9 mmol/24 sata ($p < 0,001$). Izlučivanje natrija ostalo je nepromijenjeno u odnosu na placebo (povećanje za 25,4 mmol/24 sata uz dozu od 10 g u odnosu na povećanje za 36,9 mmol/24 sata uz placebo [NZ]).

4. ispitivanje

Dvofazno, multicentrično otvoreno ispitivanje sigurnosti i djelotvornosti s više različitih doza

U ovom su se ispitivanju ocjenjivali dugoročni (do 12 mjeseci) učinci lijeka Lokelma kod 751 ispitanika s hiperkalijemijom (prosječna početna vrijednost kalija u serumu: 5,59 mmol/l; raspon: 4,3 - 7,6 mmol/l). Popratne bolesti uključivale su kroničnu bubrežnu bolest (65%), šećernu bolest (64%), zatajivanje srca (15%) i hipertenziju (83%). Primjenu diuretika prijavilo je 51% ispitanika, a primjenu RAAS inhibitora njih 70%. Tijekom korekcijske faze Lokelma se primjenjivala u dozi od 10 g triput na dan tijekom najmanje 24 sata, a najviše 72 sata. Ispitanici koji

su unutar 72 sata postigli normokalijemiju (3,5 - 5,0 mmol/l, uključujući navedene vrijednosti) ušli su u fazu održavanja. Svi su ispitanici u fazi održavanja primali lijek Lokelma u početnoj dozi od 5 g jedanput na dan, koja se mogla povećavati u intervalima od 5 g jedanput na dan (do maksimalno 15 g jedanput na dan) ili smanjivati (do minimalno 5 g svaki drugi dan) na temelju režima titracije.

Unutar 24, 48 i 72 sata nakon korekcijske faze normokalijemiju je postiglo 494/748 (66%), 563/748 (75%) odnosno 583/748 (78%) ispitanika, a prosječno smanjenje vrijednosti kalija u serumu iznosilo je 0,81 mmol/l, 1,02 mmol/l odnosno 1,10 mmol/l nakon 24 (n=748), 48 (n=104) i 72 (n=28) sata. Normokalijemija je ovisila o početnoj koncentraciji kalija, pa je tako kod ispitanika s najvećim početnim koncentracijama kalija u serumu zabilježeno najizraženije smanjenje vrijednosti kalija nakon uvođenja ispitivanog lijeka, ali i najmanji udio onih koji su postigli normokalijemiju. Stotinu dvadeset i šest bolesnika imalo je početnu vrijednost kalija u serumu $\geq 6,0$ mmol/l (srednja vrijednost kalija na početku ispitivanja: 6,28 mmol/l). Kod tih je ispitanika na kraju korekcijske faze zabilježena srednja vrijednost smanjenja za 1,37 mmol/l.

Tablica 4. Korekcijska faza (4. ispitivanje): udio ispitanika s koncentracijom kalija u serumu od 3,5 do 5,0 mmol/l (uključujući navedene vrijednosti) ili od 3,5 do 5,5 mmol/l (uključujući navedene vrijednosti), navedeno prema danu korekcijske faze ispitivanja – populacija predviđena za liječenje (engl. *intent-to-treat*, ITT)

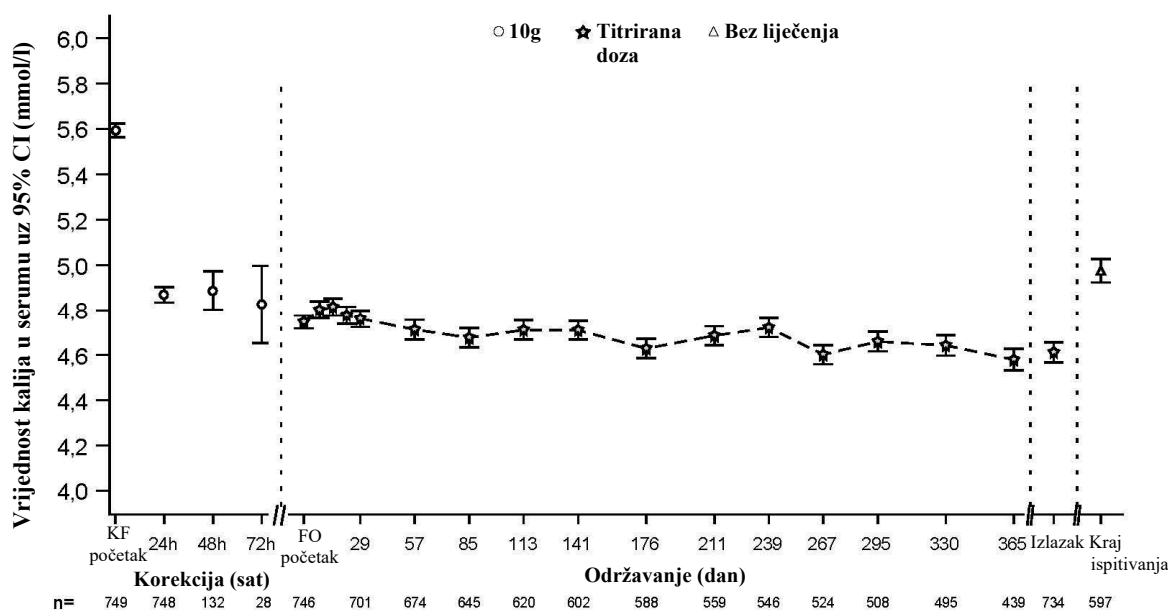
Korekcijska faza (KF)	Lokelma 10 g triput na dan (N=749)					
	Kalij u serumu 3,5 - 5,0 mmol/l (uključujući navedene vrijednosti)			Kalij u serumu 3,5 - 5,5 mmol/l (uključujući navedene vrijednosti)		
	n/N	Udio	95% CI	n/N	Udio	95% CI
KF nakon 24 sata	494/748	0,660	0,625; 0,694	692/748	0,925	0,904; 0,943
KF nakon 48 sati	563/748	0,753	0,720; 0,783	732/748	0,979	0,965; 0,988
KF nakon 72 sata/KF nakon posljednje doze	583/748	0,779	0,748; 0,809	738/748	0,987	0,976; 0,994

Napomena: Kod jednog je ispitanika vrijednost nakon primjene doze izmjerena više od jednoga dana nakon posljednje doze. Stoga je taj ispitanik mogao biti uključen u ITT populaciju korekcijske faze; međutim, ta je vremenska točka isključena iz analize.

Normokalijemija se održala dok su bolesnici primali lijek, a nakon prekida njegove primjene srednja se vrijednost kalija u serumu povećala. Među bolesnicima koji su na početku ispitivanja uzimali RAAS inhibitore, njih 89% nije prekinulo terapiju RAAS inhibitorima, a njih 74% moglo je nastaviti primati istu dozu tijekom faze održavanja, dok je među onima koji na početku ispitivanja nisu uzimali RAAS inhibitore, njih 14% moglo započeti tu terapiju. Tijekom faze održavanja normokalijemija se održala kod 75,6% ispitanika unatoč primjeni RAAS inhibitora.

Slika 2 prikazuje srednje vrijednosti kalija u serumu tijekom korekcijske faze i faze održavanja.

Slika 2: Korekcijska faza i faza održavanja u 12-mjesečnom otvorenom ispitivanju (4. ispitivanje) – srednja vrijednost kalija u serumu tijekom vremena uz 95% CI



KF = korekcijska faza, FO = faza održavanja

Izlazak = posljednji posjet unutar jednoga dana od posljednje doze; kraj ispitivanja = 7 dana +/- 1 dan nakon posljednje doze

5. ispitivanje

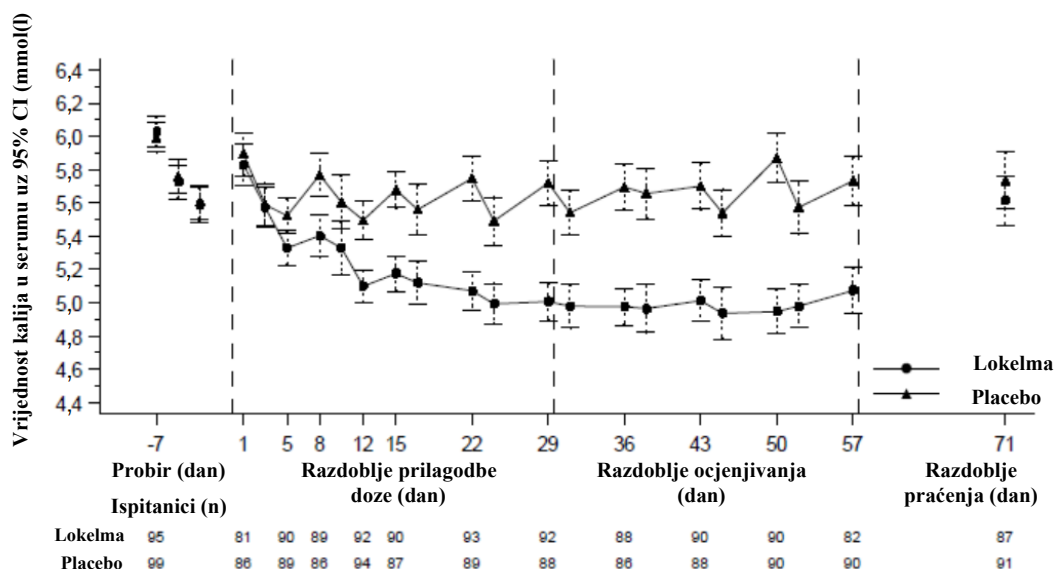
Randomizirano, dvostruko slijepo, placebo kontrolirano ispitivanje kod bolesnika na kroničnoj hemodijalizi

U ovom je ispitivanju 196 bolesnika (srednja dob: 58 godina; raspon: 20 - 86 godina) u završnom stadiju bubrežne bolesti koji su bili na stabilnoj dijalizi tijekom najmanje 3 mjeseca i koji su imali perzistentnu hiperkalijemiju prije dijalize bilo randomizirano za primanje lijeka Lokelma u dozi od 5 g ili placeba jedanput na dan na dane kad se nije provodila dijaliza. Pri randomizaciji je srednja vrijednost kalija u serumu iznosila 5,8 mmol/l (raspon: 4,2 - 7,3 mmol/l) u skupini koja je primala lijek Lokelma i 5,9 mmol/l (raspon: 4,2 - 7,3 mmol/l) u onoj koja je primala placebo. Radi postizanja serumskih razina kalija od 4,0 do 5,0 mmol/l prije dijalize, tijekom razdoblja prilagodbe doze (prva 4 tjedna) doza se mogla prilagođavati jednom tjedno u koracima od 5 g sve do doze od 15 g jedanput na dan, na temelju serumskih razina kalija izmjerenih prije dijalize nakon dugog intervala između dijaliza. Doza dosegnuta na kraju razdoblja prilagodbe doze održavala se tijekom 4-tjednog razdoblja ocjenjivanja koje je uslijedilo. Na kraju razdoblja prilagodbe doze 37% bolesnika liječenih lijekom Lokelma primalo je dozu od 5 g, njih 43% primalo je dozu od 10 g, a njih 19% dozu od 15 g. Udio ispitanika s odgovorom, koji su se definirali kao ispitanici kod kojih se serumska vrijednost kalija prije dijalize održala između 4,0 i 5,0 mmol/l kod najmanje 3 od 4 dijalize nakon dugog intervala između dijaliza i koji tijekom razdoblja ocjenjivanja nisu primili terapiju za hitno snižavanje razina kalija, iznosio je 41% u skupini liječenoj lijekom Lokelma i 1% u onoj koja je primala placebo ($p < 0,001$) (vidjeti Sliku 3).

U *post-hoc* analizama je broj mjerenja u kojima su bolesnici imali serumske vrijednosti kalija između 4,0 i 5,0 mmol/l nakon dugog intervala između dijaliza tijekom razdoblja ocjenjivanja bio veći u skupini liječenoj lijekom Lokelma. U skupini koja je primala lijek Lokelma 24% bolesnika imalo je razine kalija unutar navedenog raspona prilikom sva 4 posjeta, dok u skupini koja je primala placebo nije zabilježen nijedan takav slučaj. *Post-hoc* analiza pokazala je da je tijekom razdoblja ocjenjivanja udio bolesnika kojima su se serumske vrijednosti kalija održale između 3,5 i 5,5 mmol/l kod najmanje 3 od 4 dijalize nakon dugog intervala između dijaliza iznosio 70% u skupini liječenoj lijekom Lokelma i 21% u onoj koja je primala placebo.

Na kraju liječenja srednja vrijednost kalija u serumu nakon dijalize iznosila je 3,6 mmol/l (raspon: 2,6 - 5,7 mmol/l) u skupini liječenoj lijekom Lokelma i 3,9 mmol/l (raspon: 2,2 - 7,3 mmol/l) u onoj koja je primala placebo. Nije bilo razlika između skupine liječene lijekom Lokelma i one koja je primala placebo s obzirom na povećanje tjelesne težine između dijaliza. Povećanje tjelesne težine između dijaliza definiralo se kao tjelesna težina prije dijalize minus tjelesna težina nakon prethodne dijalize, a mjerilo se nakon dugog intervala između dijaliza.

Slika 3: Srednja vrijednost kalija u serumu prije dijalize tijekom vremena kod bolesnika na kroničnoj dijalizi



Prikazani stupci pogreške odgovaraju intervalima pouzdanosti od 95%.

n = broj bolesnika za koje nisu nedostajali podaci o izmjerenim vrijednostima kalija pri pojedinom posjetu

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Lokelma u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za liječenje hiperkalijemije (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Natrijev cirkonijev ciklosilikat je anorganski, netopljivi spoj koji ne podliježe enzimskom metabolizmu. Uz to, klinička su ispitivanja pokazala da ne dolazi do njegove sistemske apsorpcije. U ispitivanju masene bilance *in vivo* provedenom u štakora, natrijev cirkonijev ciklosilikat pronađen je u fecesu, bez dokaza sistemske apsorpcije. S obzirom na navedene faktore i netopljivost lijeka, nisu provedena ispitivanja *in vivo* ni *in vitro* koja bi ocijenila njegov učinak na enzime citokroma P450 (CYP450) ili aktivnost prijenosnika.

Eliminacija

Natrijev cirkonijev ciklosilikat se eliminira putem fecesa.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Nema

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

5 ili 10 g praška u vrećicama izrađenima od PET/alu/LLDPE ili PET/LDPE/alu/EAA/LLDPE laminata.

Veličine pakiranja: 3 ili 30 vrećica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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 PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22. ožujka 2018.

Datum posljednje obnove odobrenja: 15. veljače 2023.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Švedska

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Lokelma 5 g prašak za oralnu suspenziju
natrijev cirkonijev ciklosilikat

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna vrećica sadrži 5 g natrijevog cirkonijevog ciklosilikata.
Visok udio natrija – za više informacija pogledajte uputu o lijeku.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak za oralnu suspenziju.
3 vrećice
30 vrećica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PET/alu/LLDPE vrećice

EU/1/17/1173/001 3 vrećice

EU/1/17/1173/002 30 vrećica

PET/LDPE/alu/EAA/LLDPE vrećice

EU/1/17/1173/007 3 vrećice

EU/1/17/1173/009 30 vrećica

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

lokelma 5 g

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
VREĆICA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Lokelma 5 g prašak za oralnu suspenziju
natrijev cirkonijev ciklosilikat
Kroz usta

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Za otvaranje, odrežite vrh vrećice.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

Jedna vrećica sadrži 5 g.

6. DRUGO

AstraZeneca

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Lokelma 10 g prašak za oralnu suspenziju
natrijev cirkonijev ciklosilikat

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna vrećica sadrži 10 g natrijevog cirkonijevog ciklosilikata.
Visok udio natrija – za više informacija pogledajte uputu o lijeku.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

Prašak za oralnu suspenziju.
3 vrećice
30 vrećica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Kroz usta.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PET/alu/LLDPE vrećice

EU/1/17/1173/003 3 vrećice

EU/1/17/1173/004 30 vrećica

PET/LDPE/alu/EAA/LLDPE vrećice

EU/1/17/1173/010 3 vrećice

EU/1/17/1173/012 30 vrećica

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

lokelma 10 g

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
VREĆICA**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Lokelma 10 g prašak za oralnu suspenziju
natrijev cirkonijev ciklosilikat
Kroz usta

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Za otvaranje, odrežite vrh vrećice.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

Jedna vrećica sadrži 10 g.

6. DRUGO

AstraZeneca

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Lokelma 5 g prašak za oralnu suspenziju
Lokelma 10 g prašak za oralnu suspenziju
natrijev cirkonijev ciklosilikat

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Lokelma i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Lokelma
3. Kako uzimati lijek Lokelma
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Lokelma
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Lokelma i za što se koristi

Lokelma sadrži djelatnu tvar natrijev cirkonijev ciklosilikat.

Lokelma se koristi za liječenje hiperkalijemije kod odraslih osoba. Hiperkalijemija znači da je prisutna visoka razina kalija u krvi.

Lokelma snizuje visoke razine kalija u tijelu i pomaže ih održati unutar normalnih vrijednosti. Kako Lokelma prolazi kroz želudac i crijeva, vezuje se za kalij i zatim se zajedno s njime izlučuje iz tijela putem stolice, smanjujući tako količinu kalija u tijelu.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Lokelma

Ne uzimajte lijek Lokelma

- Ako ste alergični na djelatnu tvar

Upozorenja i mjere opreza

Praćenje

Vaš liječnik ili medicinska sestra provjeravat će Vam razinu kalija u krvi kada počnete uzimati ovaj lijek:

- To je zato da budu sigurni da dobivate točnu dozu lijeka. Doza se može povećati ili smanjiti ovisno o razini kalija u krvi.
- Liječenje se može prekinuti ako razina kalija u krvi postane preniska.
- Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate bilo koji lijek koji može promijeniti razinu kalija u krvi jer će možda trebati promijeniti dozu lijeka Lokelma. Među te se lijekove ubrajaju diuretici (lijekovi koji povećavaju stvaranje mokraće), inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori) kao što je enalapril, blokatori angiotenzinskih receptora kao što je valsartan (lijekovi za visok krvni tlak i srčane tegobe) te inhibitori renina kao što je aliskiren (za visok krvni tlak).

Dok uzimate lijek Lokelma, obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako

- imate poremećaj električne aktivnosti srca (produljenje QT intervala) jer Lokelma snižuje razine kalija u krvi, što može utjecati na električnu aktivnost srca
- trebate ići na rendgensko snimanje, jer Lokelma može utjecati na tumačenje rezultata.
- Vam se pojavi iznenadna ili jaka bol u trbuhu jer to može biti znak problema koji je zapažen kod uzimanja lijekova koji djeluju u probavnom sustavu.

Djeca i adolescenti

Ovaj lijek se ne smije davati djeci i adolescentima mlađima od 18 godina. Naime, nisu poznati učinci lijeka Lokelma kod djece i adolescenata.

Drugi lijekovi i Lokelma

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Lokelma može utjecati na apsorpciju određenih lijekova u probavnom sustavu. Ako uzimate neki od sljedećih lijekova, morate ih uzeti 2 sata prije ili nakon što uzmete lijek Lokelma jer u protivnom možda neće djelovati onako kako bi trebali:

- takrolimus (lijekovi koji se koriste za potiskivanje imunološkog sustava Vašeg tijela kako bi se spriječilo odbacivanje presađenog organa)
- ketokonazol, itraconazol i posakonazol (koji se koriste za liječenje gljivičnih infekcija)
- atazanavir, nelfinavir, indinavir, ritonavir, sakvinavir, raltegravir, ledipasvir i rilpivirin (koji se koriste za liječenje HIV infekcije)
- inhibitore tirozin kinaze, kao što su erlotinib, dasatinib i nilotinib (koji se koriste za liječenje raka)

Ako se bilo što od navedenoga odnosi na Vas (ili ako niste sigurni), razgovarajte sa svojim liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom prije nego uzmete ovaj lijek.

Trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nemojte uzimati ovaj lijek tijekom trudnoće jer nema informacija o njegovoj primjeni u trudnoći.

Dojenje

Ne očekuju se učinci na dojeno novorođenče/dojenče jer je sistemska izloženost dojilje lijeku Lokelma zanemariva. Lokelma se može uzimati tijekom dojenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ovaj lijek ne utječe ili zanemarivo utječe na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

Lokelma sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži približno 400 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj dozi od 5 grama. To odgovara 20% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

Obratite se svom ljekarniku ili liječniku ako trebate uzimati lijek Lokelma u dozi od 5 g ili više na dan tijekom duljeg razdoblja, osobito ako Vam je preporučeno da se pridržavate režima prehrane s niskim udjelom soli (natrija).

3. Kako uzimati lijek Lokelma

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Koliko lijeka uzeti

Početna doza – za snižavanje visoke razine kalija do normalnih vrijednosti:

- Preporučena doza je 10 g, a uzima se triput na dan.
- Lijeku je potreban jedan ili dva dana da ostvari svoj učinak.
- Nemojte uzimati tu početnu dozu dulje od tri dana.

Doza održavanja – za održavanje snižene razine kalija unutar normalnog raspona:

- Preporučena doza je 5 g, a uzima se jedanput na dan.
- Vaš će liječnik možda odlučiti da trebate uzimati više (10 g jedanput na dan) ili manje od toga (5 g svaki drugi dan).
- Nemojte uzimati dozu održavanja višu od 10 g jedanput na dan.

Ako ste na hemodijalizi:

- Uzimajte lijek Lokelma samo u dane kad nemate dijalizu.
- Preporučena početna doza iznosi 5 g jedanput na dan.
- Vaš će liječnik možda odlučiti da trebate uzimati veću dozu (do 15 g jedanput na dan).
- Nemojte uzimati dozu veću od 15 g jedanput na dan.

Uzimanje lijeka

- Pokušajte uzimati lijek Lokelma svaki dan u isto vrijeme.
- Ovaj lijek možete uzimati s hranom ili bez nje.

Kako uzeti lijek

- Otvorite vrećicu(e) i istresite prašak u čašu s približno 45 ml negazirane vode.
- Dobro promiješajte i odmah popijte tekućinu bez okusa.
- Prašak se ne otapa, a tekućina izgleda mutno. Prašak će se brzo početi taložiti na dnu čaše. U tom slučaju ponovno promiješajte tekućinu i popijte sve.
- Ako je potrebno, isperite čašu s malom količinom vode i popijte sve da biste uzeli sav lijek.

Ako uzmete više lijeka Lokelma nego što ste trebali:

Ako uzmete više ovog lijeka nego što ste trebali, odmah se obratite liječniku. Nemojte više uzimati lijek dok ne porazgovarate s liječnikom.

Ako ste zaboravili uzeti lijek Lokelma

- Ako ste zaboravili uzeti ovaj lijek, preskočite propuštenu dozu.
- Zatim uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme.
- Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati lijek Lokelma

Nemojte smanjiti dozu ovog lijeka niti prekinuti njegovu primjenu bez prethodnog razgovora s liječnikom koji Vam ga je propisao. Naime, u tom Vam slučaju može ponovno porasti razina kalija u krvi.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovoga lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako primijetite bilo koju od sljedećih nuspojava:

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba):

- ako počnete osjećati umor ili primijetite slabost mišića ili grčeve u mišićima – to bi mogao biti znak da Vam je razina kalija u krvi postala preniska. Odmah obavijestite svog liječnika ako ti simptomi postanu teški.

- ako Vam se u tkivima počne nakupljati tekućina, što dovodi do oticanja bilo kojeg dijela tijela (obično stopala i gležnjeva).
- zatvor.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: [navedenog u Dodatku V.](#) Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Lokelma

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i vrećici iza oznake „Rok valjanosti“ ili „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Lokelma sadrži

Djelatna tvar je natrijev cirkonijev ciklosilikat.

Lokelma 5 g prašak za oralnu suspenziju

Jedna vrećica sadrži 5 grama natrijevog cirkonijevog ciklosilikata.

Lokelma 10 g prašak za oralnu suspenziju

Jedna vrećica sadrži 10 grama natrijevog cirkonijevog ciklosilikata.

Ovaj lijek nema drugih sastojaka.

Kako Lokelma izgleda i sadržaj pakiranja

Prašak za oralnu suspenziju je bijeli do sivi prašak, koji dolazi u vrećici.

Lokelma 5 g prašak za oralnu suspenziju

Jedna vrećica sadrži 5 grama praška.

Lokelma 10 g prašak za oralnu suspenziju

Jedna vrećica sadrži 10 grama praška.

Vrećice dolaze u kutiji koja sadrži 3 ili 30 vrećica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

Proizvođač

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Švedska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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 85 808 9900

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

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

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 Limited

Tel: +44 1582 836 836

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.