**I. MELLÉKLET**
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Lokelma 5 g por belsőleges szuszpenzióhoz
Lokelma 10 g por belsőleges szuszpenzióhoz

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

Lokelma 5 g por belsőleges szuszpenzióhoz

5 g nátrium-cirkónium-cikloszilikátot tartalmaz tasakonként.
Megközelítőleg 400 mg nátriumot tartalmaz 5 g-os tasakonként.

Lokelma 10 g por belsőleges szuszpenzióhoz

10 g nátrium-cirkónium-cikloszilikátot tartalmaz tasakonként.
Megközelítőleg 800 mg nátriumot tartalmaz 10 g-os tasakonként.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Por belsőleges szuszpenzióhoz.

Fehér-szürke por.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A Lokelma a hyperkalaemia kezelésére javallott felnőtt betegeknél (lásd 4.4 és 5.1 pont).

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

*Korrekciós fázis*
A Lokelma javasolt kezdő dózisa 10 g, naponta háromszor, szájon át adva, vízben szuszpendálva. A normokalaemia elérésekor a fenntartó adagolási rendet kell követni (lásd alább).

Jellemző módon a normokalaemia 24 - 48 órán belül elérésre kerül. Ha a betegek 48 órás kezelés után még mindig hyperkalaemiásak, további 24 órán keresztül ugyanez az adagolási rend folytatható. Ha a normokalaemia nem kerül elérésre a 72 órás kezelés után, akkor más terápiás módszereket kell mérlegelni.

*Fenntartó fázis*
Amikor a normokalaemia elérésre került, a hyperkalaemia visszatérését megelőző, legkisebb hatásos Lokelma-dózist kell megállapítani. A normális káliumszint fenntartása érdekében napi egyszeri, 5 g-os kezdő dózis javasolt, amit legfeljebb naponta egyszer 10 g-ig történő dózisemeléssel, vagy kétnaponta 5 g-ig történő dóziscsökkentéssel lehet módosítani. Fenntartó kezelésre naponta egyszer 10 g-nál több nem alkalmazható.

A szérumkáliumszintet a kezelés alatt rendszeresen monitorozni kell (lásd 4.4 pont).

*Kihagyott adag*
A beteget arra kell utasítani, hogy ha kihagy egy adagot, akkor a következő szokásos adagot annak rendes időpontjában kell bevennie.

*Különleges betegcsoportok*

*Vesekárosodás*
Nem szükséges a szokásos dózis módosítása az olyan vesekárosodásban szenvedő betegeknél, akik nem részesülnek krónikus hemodialízis-kezelésben.

A dialíziskezelésben részesülő betegeknél a Lokelma alkalmazására csak a kezelésmentes napokon kerülhet sor. Az ajánlott kezdő dózis 5 g, naponta egyszer. A normokalaemia (4,0 - 5,0 mmol/l) eléréséhez a dózistitrálást (a dózis emelését vagy csökkentését) a dialízisek közötti hosszú intervallum (long inter-dialytic interval - LIDI) utáni, a dialízist megelőzően mért szérumkáliumszint alapján hetente lehet elvégezni. A dózist hetente lehet módosítani a dialíziskezelés-mentes napokon, 5 g-os lépésekben, napi legfeljebb 15 g-ig. A dózis beállítása során javasolt a szérumkáliumszint heti monitorozása; amikor a normokalaemia elérésre került, a káliumszintet rendszeresen ellenőrizni kell (például havonta vagy még gyakrabban – a klinikai tünetek értékelése alapján, beleértve a káliumdiéta változásait vagy a szérumkáliumszintet befolyásoló gyógyszereket is).

*Májkárosodás*
Nem szükséges a szokásos dózis módosítása a májkárosodásban szenvedő betegeknél.

*Idősek*
Időseknél nincsenek az adagolással és az alkalmazással kapcsolatos különleges előírások.

*Gyermekek és serdülők*
A Lokelma biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és serdülők (< 18 éves) esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja
Szájon át történő alkalmazásra.

A tasak(ok) teljes tartalmát bele kell önteni egy körülbelül 45 ml vizet tartalmazó pohárba, és jól el kell keverni. Az íztelen folyadékot addig kell meginni, amíg még zavaros. A por nem fog feloldódni. Ha a por leülepszik, akkor a folyadékot újra fel kell keverni és meg kell inni. Ha szükséges, még egy kis vízzel ki kell öblíteni a poharat, hogy a teljes mennyiség biztosan bevételre kerüljön.

A szuszpenzió bevehető étellel vagy anélkül is.

## 4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával szembeni túlérzékenység.

## 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Szérumkáliumszint

A szérumkáliumszintet monitorozni kell, amikor az klinikailag indokolt, beleértve az olyan gyógyszereken történt változtatás utáni időszakot is, amelyek befolyásolják a szérum káliumkoncentrációját (pl. renin-angiotenzin-aldoszteron rendszer (RAAS) inhibitorai vagy diuretikumok), továbbá a Lokelma dózisának módosítása után is.

Az ellenőrzés gyakorisága különböző tényezőktől függ, beleértve az egyéb gyógyszereket, a krónikus vesekárosodás progresszióját, és az étrenddel történő káliumbevitelt is.

Hypokalaemia

Hypokalaemiát lehet megfigyelni (lásd 4.8 pont). A közepesen súlyos, súlyos hypokalaemia megelőzése érdekében ilyen esetekben a fenntartó adagolásnál leírt dózismódosításra lehet szükség. Azoknál a betegeknél, akiknél súlyos hypokalaemia alakul ki, a Lokelma adását abba kell hagyni, és a beteget újra értékelni kell.

Fennálló szívelégtelenség rosszabbodása

A már fennálló szívelégtelenségben szenvedő betegeknél – különösen azoknál, akiknél a fokozott nátriumbevitel túlzott folyadékterheléshez és dekompenzációhoz vezethet – monitorozni kell a szívelégtelenség súlyosbodásának megnyilvánulásait. Ezek közé tartozhat a fokozódó dyspnoe, az oedema és a gyors testtömeg-növekedés, melyeket a standard klinikai gyakorlat szerint kell kezelni (lásd 4.8 pont).

QT-megnyúlás

A hyperkalaemia korrekciója alatt, a szérumkáliumszint csökkenésének fiziológiai eredményeként a QT-távolság megnyúlása észlelhető.

A röntgenvizsgálatokkal való kölcsönhatás kockázata

A nátrium-cirkónium-cikloszilikát röntgenárnyékot adhat. Ha a betegnél hasi röntgenvizsgálat történik, a radiológusnak nem szabad erről megfeledkeznie.

Bélperforáció

Jelenleg nem ismert a bélperforáció veszélye a Lokelma alkalmazásakor. Mivel a káliumot megkötő anyagok esetében, beleértve a Lokelma-t is, bélperforációról számoltak be, különleges figyelmet kell fordítani a bélperforációval kapcsolatos jelekre és tünetekre.

Nátriumtartalom

Ez a gyógyszer megközelítőleg 400 mg nátriumot tartalmaz 5 g-os adagonként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 20%-ának felnőtteknél.
A Lokelma-t magas nátriumtartalmú gyógyszernek tekintik. Ezt főként az alacsony nátriumtartalmú étrenden levő betegeknél kell figyelembe venni.

## 4.5 Gyógyszerkölcsönhatások és egyéb interakciók

Más gyógyszerek nátrium-cirkónium-cikloszilikátra gyakorolt hatása

Mivel a nátrium-cirkónium-cikloszilikát nem szívódik fel, valamint nem metabolizálja a szervezet, az egyéb gyógyszerek várhatóan nem befolyásolják a nátrium-cirkónium-cikloszilikát farmakológiai hatását.

A nátrium-cirkónium-cikloszilikát hatása más gyógyszerekre

Mivel a nátrium-cirkónium-cikloszilikát nem szívódik fel, nem metabolizálja a szervezet, valamint számottevően nem kötődik egyéb gyógyszerekhez, korlátozott mértékű hatással van az egyéb gyógyszerekre. A nátrium-cirkónium-cikloszilikát a hidrogénionok abszorpciójával átmenetileg növelheti a gyomor pH-ját, és az egyidejűleg alkalmazott, pH-függő biohasznosulású gyógyszerek oldhatósági és abszorpciós kinetikájának megváltozásához vezethet. Az egészséges vizsgálati alanyokkal végzett klinikai gyógyszerkölcsönhatás-vizsgálatokban a nátrium-cirkónium-cikloszilikát egyidejű alkalmazása amlodipinnel, klopidogrellel, atorvasztatinnal, furoszemiddel, glipiziddel, warfarinnal, lozartánnal vagy levotiroxinnal nem eredményezett klinikailag jelentős gyógyszerkölcsönhatásokat. A dabigatrán és egyéb gyomorsav-módosító készítmények együttes

alkalmazásával összhangban, a dabigatrán $C_{max}$- és AUC-értékei körülbelül 40%-kal alacsonyabbak voltak, amikor nátrium-cirkónium-cikloszilikáttal együttesen alkalmazták. Dózismódosítás vagy az adagolás idejének elkülönítése nem szükséges ezen gyógyszerek egyikénél sem. Azonban, azon szájon át szedhető gyógyszerek alkalmazása esetén, amelyek biohasznosulása klinikailag jelentős mértékben függ a gyomor pH-jától, a nátrium-cirkónium-cikloszilikátot ezen készítmények alkalmazása előtt legalább 2 órával vagy utána 2 órával kell bevenni.

A gyomor pH-jának megemelkedése miatt esetlegesen kialakuló gyógyszerkölcsönhatások elkerüléséhez, a nátrium-cirkónium-cikloszilikát bevétele előtt 2 órával vagy utána 2 órával alkalmazandó gyógyszerek, például: az azoltípusú gombaellenes gyógyszerek (ketokonazol, itrakonazol és pozakonazol), a HIV-ellenes gyógyszerek (atazanavir, nelfinavir, indinavir, ritonavir, szakvinavir, raltegravir, ledipaszvir és rilpivirin), valamint a tirozin-kináz-inhibitorok (erlotinib, dazatinib és nilotinib).

A nátrium-cirkónium-cikloszilikát egyidejűleg, az adagolás idejének elkülönítése nélkül adható olyan szájon át alkalmazható gyógyszerekkel, melyeknek nincs pH-függő biohasznosulása.

Egy másik, egészséges vizsgálati alanyokkal végzett gyógyszerkölcsönhatás-vizsgálatban, amikor 15 g Lokelma-t egyidejűleg alkalmaztak 5 mg takrolimusszal, a takrolimusz AUC-értéke 37%-kal, $C_{max}$-értéke pedig 29%-kal csökkent. Ezért a takrolimuszt legalább 2 órával a Lokelma alkalmazása előtt vagy legalább 2 órával utána kell bevenni. Ugyanebben a vizsgálatban a Lokelma és a ciklosprorin egyidejű alkalmazása nem eredményezett klinikailag jelentős gyógyszerkölcsönhatást.

## 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs adat a nátrium-cirkónium-cikloszilikát tekintetében. Állatkísérletek nem igazoltak direkt vagy indirekt káros hatásokat a reproduktív toxicitás tekintetében (lásd 5.3 pont). A Lokelma alkalmazása elővigyázatosságból kerülendő a terhesség alatt.

Szoptatás

Egy patkányokkal végzett postnatalis vizsgálatban a nátrium-cirkónium-cikloszilikáttal történt anyai expozíciónak nem volt a postnatalis fejlődésre gyakorolt hatása. Fizokokémiai tulajdonságai miatt a nátrium-cirkónium-cikloszilikát szisztémásan nem szívódik fel, és nem várható, hogy kiválasztódik az anyatejbe. Mivel a nátrium-cirkónium-cikloszilikát szisztémás expozíciója szoptató anyában elhanyagolható mértékű, az anyatejjel táplált újszülöttre/csecsemőre kifejtett hatása nem jelezhető előre. A Lokelma alkalmazható a szoptatás alatt.

Termékenység

Humán vonatkozásban nincs rendelkezésre álló adat a nátrium-cirkónium-cikloszilikát termékenységre gyakorolt hatásáról. Patkányoknál a nátrium-cirkónium-cikloszilikát-kezelés során nem volt termékenységre gyakorolt hatás.

## 4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Lokelma nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

## 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakrabban jelentett mellékhatások a hypokalaemia (4,1%) és az oedemával összefüggő események (5,7%) voltak.

Két nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatban, melyek során 874 vizsgálati alanyt egy évig kezeltek Lokelma-val, a vizsgálók a következő eseményekről számoltak be: gastrointestinalis események [székrekedés (2,9%), hányinger (1,6%), hasmenés (0,9%), hasi fájdalom/puffadás (0,5%) és hányás (0,5%)]; valamint túlérzékenységi reakciók [kiütés (0,3%) és viszketés (0,1%)]. Ezek az események intenzitásuk szerint enyhék – közepesen súlyosak voltak, egyiket sem jelentették súlyos mellékhatásként, és általában a kezelést folytatva is megszűntek. Ezen események és a Lokelma alkalmazása között a nyílt elrendezésű vizsgálati felépítés következtében közvetlen ok-okozati összefüggés nem állapítható meg.

Elsősorban ázsiai populációval rendelkező országokban végzett klinikai vizsgálatokban, a székrekedés 8,9%-os becsült előfordulási gyakorisággal jelentkezett az olyan betegeknél, akik Lokelma-t kaptak és nem részesültek dialíziskezelésben; a mellékhatást dózismódosítással vagy a terápia megszakításával kezelték.

A Lokelma nem dializált betegek körében végzett, három placebokontrollos klinikai vizsgálatának összevont analízisében a már fennálló szívelégtelenségben szenvedő betegek egy része a szívelégtelenség rosszabbodását tapasztalta, melynek gyakorisága a Lokelma alkalmazásakor 13,6% (30/220), placebo adásakor pedig 5,7% (12/209) volt. Az esetek többsége megfelelő klinikai gondozás mellett a Lokelma alkalmazásának leállítása nélkül rendeződött (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A Lokelma biztonságossági profilját 1760 beteg részvételével végzett klinikai vizsgálatokban értékelték, közülük 507 beteg kapta egy évig a gyógyszert.

A kontrollos vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követő jelentések során azonosított mellékhatásokat az1. táblázat mutatja. Az alább felsorolt mellékhatások gyakoriság és szervrendszeri kategória szerint kerültek osztályozásra. A gyakorisági kategóriák az alábbi megegyezés szerint kerültek megadásra: nagyon gyakori (≥ 1/10), gyakori (≥ 1/100 - < 1/10), nem gyakori (≥ 1/1000 - < 1/100), ritka (≥ 1/10 000 - < 1/1000) és nagyon ritka (< 1/10 000), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

**1. táblázat A klinikai vizsgálatokban és a forgalomba hozatalt követő jelentések során észlelt mellékhatások felsorolása**

| **Szervrendszeri kategória** | **Nagyon gyakori** | **Gyakori** |
|---|---|---|
| Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek | | Hypokalaemia |
| Emésztőrendszeri betegségek és tünetek | | Székrekedés |
| Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók | | Oedemával összefüggő események |
| Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek | Fennálló szívelégtelenség rosszabbodása | |

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

*Hypokalaemia*

Klinikai vizsgálatokban a Lokelma-val kezelt betegek 4,1%-ánál alakult ki 3,5 mmol/l-es szérumkáliumszintnél alacsonyabb hypokalaemia, ami a Lokelma dózisának módosításával vagy adagolásának abbahagyásával megszűnt.

*Oedemával összefüggő események*

Oedemával összefüggő eseményeket, köztük folyadékretenciót, generalizált oedemát, hypervolaemiát, lokális oedemát, oedemát, perifériás oedemát, perifériás duzzanatot jelentettek a Lokelma-val kezelt betegek 5,7%-ánál. Az eseményeket kizárólag a fenntartó fázisban figyelték meg, és gyakrabban észlelték a 15 g-mal kezelt betegeknél. Legfeljebb 53%-ukat kezelték diuretikum adásának elkezdésével vagy a vízhajtó dózisának emelésével. A többieknél nem volt szükség kezelésre.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.
Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## 4.9 Túladagolás

A nátrium-cirkónium-cikloszilikát túladagolása hypokalaemiához vezethet. A szérumkáliumszintet ellenőrizni, és a káliumot szükség szerint pótolni kell.

# 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

## 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Minden egyéb terápiás készítmény; hyperkalaemia és hyperphosphataemia gyógyszerei.
ATC-kód: V03AE10

Hatásmechanizmus

A nátrium-cirkónium-cikloszilikát egy homogén, mikroporózus strukturájú, nem felszívódó, nem polimer, szervetlen por, ami elsősorban a káliumot köti meg, hidrogén- és nátrium-kationok kicserélése közben. A nátrium-cirkónium-cikloszilikát *in vitro* kifejezetten szelektíven köti meg a káliumionokat, még más kationok, például kalcium és magnézium jelenlétében is. A nátrium-cirkónium-cikloszilikát a hyperkalaemia megszüntetése érdekében a teljes tápcsatornában megköti a káliumot, és csökkenti a tápcsatorna lumenében a szabad kálium koncentrációját, ennek következtében csökkenti a szérumkáliumszintet, és növeli a széklettel történő kálium-excretiót.

Farmakodinámiás hatások

A nátrium-cirkónium-cikloszilikát a bevétel után már egy órával elkezdi a szérumkáliumszint csökkentését, és jellemző módon a normokalaemia 24 - 48 órán belül elérhető. A nátrium-cirkónium-cikloszilikát nem befolyásolja a szérum kalcium- vagy magnézium-koncentrációját, vagy a vizelettel történő nátrium-excretiót. Szoros összefüggés van a kezdeti szérumkáliumszint és a hatás nagysága között. Azoknál a betegeknél, akiknél magasabb a kezdeti szérumkáliumszint, nagyobb a szérumkáliumszint csökkenése. A vizelettel történő

kálium-excretio csökken, ami a szérumkáliumszint csökkenésének a következménye. Egy egészséges alanyokkal végzett vizsgálatban, amelyben négy napon át, naponta egyszer 5 g vagy 10 g Lokelma-t adtak, a szérum-káliumkoncentráció és a vizelettel történő összkálium-excretio dózisfüggő csökkenése, a széklettel történő kálium-excretio átlagos növekedésével járt. Nem észlelték a vizelettel történő nátrium-excretio statisztikailag szignifikáns megváltozását.

Nem végeztek a farmakodinámiás tulajdonságok tanulmányozására olyan vizsgálatokat, amikor a nátrium-cirkónium-cikloszilikátot étellel vagy anélkül adták.

Azt is kimutatták, hogy a nátrium-cirkónium-cikloszilikát *in vitro* és *in vivo* kötődik az ammóniumhoz, ennek következtében az ammónium eltávolításra kerül, és a szérum-bikarbonátszint nő. A Lokelma-val kezelt betegeknél a naponta egyszer 5 g mellett a bikarbonátszint 1,1 mmol/l-es, a naponta egyszer 10 g mellett 2,3 mmol/l-es, és a 15 g mellett 2,6 mmol/l-es emelkedését észlelték, szemben a placebót kapóknál tapasztalt, átlagosan 0,6 mmol/l-es emelkedéssel. Egy olyan környezetben, ahol a reninre és aldoszteronra ható egyéb tényezők nem voltak kontrollálva, a Lokelma az átlagos szérum-aldoszteronszint dózistól független változását idézte elő (tartomány: -30% – -31%), a placebocsoporthoz viszonyítva (+14%). A szisztolés és diasztolés vérnyomásra gyakorolt konzisztens hatást nem észleltek.

Emellett, a vér karbamid-nitrogén-szintjének átlagos csökkenését észlelték a naponta háromszor 5 g-ot (1,1 mg/dl) és 10 g-ot (2,0 mg/dl) alkalmazó csoportokban, szemben a placebót (0,8 mg/dl) és kis dózisú nátrium-cirkónium-cikloszilikátot (0,3 mg/dl) kapó csoportokban észlelt, kis mértékű átlagos emelkedéssel.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A Lokelma káliumszint-csökkentő hatását három randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban igazolták hyperkalaemiás betegeknél. Mindhárom vizsgálat a Lokelma-nak a hyperkalaemiát 48 óra alatt korrigáló, kezdeti hatását értékelte, és két vizsgálat elemezte még a normokalaemiát fenntartó hatást is. A fenntartó vizsgálatokba krónikus vesebetegségben (58%), szívelégtelenségben (10%), diabetes mellitusban (62%) szenvedő és RAAS-inhibitor-kezelésben (68%) részesülő betegeket vontak be. Emellett két, nyílt elrendezésű fenntartó vizsgálat a Lokelma hosszú távú biztonságosságát értékelte. Ebben az öt vizsgálatban 1760 olyan beteg vett részt, aki Lokelma-t kapott. 507 beteget legalább 360 napig kezeltek. Emellett a Lokelma hatásosságát és biztonságosságát egy kettős vak, placebokontrollos vizsgálatban 196 hyperkalaemiás, krónikus hemodialízis-kezelésben részesülő betegnél vizsgálták, akik 8 hétig Lokelma-t kaptak. A vizsgálatokban a Lokelma csökkentette a szérumkáliumszintet, és a normális szérumkáliumszint a hyperkalaemia kiváltó okára, az életkorra, a nemre, a rasszra, a kísérőbetegségekre vagy a RAAS-inhibitorok egyidejű alkalmazására való tekintet nélkül fennmaradt. Diétás megszorításokat nem alkalmaztak. A betegeket arra utasították, hogy mindenféle különösebb változtatás nélkül folytassák a megszokott étrendjüket.

*1. vizsgálat*

*Egy kétfázisú, placebokontrollos, korrekciós és fenntartó adagolású vizsgálat*
Ez egy 753 (átlagéletkor 66 év, életkori tartomány: 22 - 93 év), hyperkalaemiás (5 - ≤ 6,5 mmol/l, kiindulási káliumszint átlag 5,3 mmol/l) beteggel végzett kétrészes, kettős vak, randomizált, placebokontrollos klinikai vizsgálat volt, amelyben krónikus vesebetegségben, szívelégtelenségben, diabetes mellitusban szenvedő, valamint olyan betegek vettek részt, akik RAAS-inhibitor-kezelést kaptak.
A korrekciós fázis alatt a betegeket Lokelma-ra (1,25 g, 2,5 g, 5 g vagy 10 g) vagy placebóra randomizálták, amit az első 48 óra alatt naponta háromszor adtak (2. táblázat).

**2. táblázat Korrekciós fázis (1. vizsgálat): A normokalaemiás betegek aránya 48 órás**

**Lokelma-kezelés után**

| | | A Lokelma dózisa (naponta háromszor) | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Placebo** | **1,25 g** | **2,5 g** | **5 g** | **10 g** |
| N | 158 | 154 | 141 | 157 | 143 |
| Kiindulási szérumkáliumszint, mmol/l | 5,3 | 5,4 | 5,4 | 5,3 | 5,3 |
| Normokalaemiás a 48. órában, % | 48 | 51 | 68 | 78 | 86 |
| Placebóhoz viszonyított p-érték | | NS | < 0,001 | < 0,001 | < 0,001 |

NS: Nem szignifikáns

A naponta háromszor adott 10 g Lokelma a 48. órára 0,7 mmol/l-rel csökkentette a szérumkáliumszintet ($p < 0,001$ vs. placebo). Az első dózis után 1 órával statisztikailag szignifikáns, 14%-os káliumszint-csökkenést észleltek. A magasabb kezdeti káliumszintű betegeknél nagyobb volt a Lokelma-ra adott válaszreakció. Azoknál a betegeknél, akiknél a kezelés előtti káliumszint magasabb mint 5,5 mmol/l (átlagos kiindulási szint 5,8 mmol/l), egy átlagosan 1,1 mmol/l-es csökkenés volt látható a 48. órában, miközben azoknál, akiknél a kezdő káliumszint 5,3 mmol/l vagy alacsonyabb volt, ez 0,6 mmol/l volt a legmagasabb dózis mellett.

Azok a betegek, akik a Lokelma szedését követően normokalaemiássá váltak a korrekciós fázisban, ismételt randomizációra kerültek, és naponta egyszer placebót vagy naponta egyszer Lokelma-t kaptak, ugyanabban a dózisban, amiben a korrekciós fázis alatt naponta háromszor kapták (3. táblázat).

**3. táblázat Fenntartó fázis (12 nap, 1. vizsgálat): A normokalaemiás napok átlagszáma**

| | **Fenntartó fázis kezelése (naponta egyszer)** | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | **Placebo** | | **Lokelma** | | **Placebóhoz viszonyított p-érték** |
| **Lokelma-dózis a korrekciós fázisban** | **n** | **Nap** | **n** | **Nap** | |
| 1,25 g, naponta háromszor | 41 | 7,6 | 49 | 7,2 | NS |
| 2,5 g, naponta háromszor | 46 | 6,2 | 54 | 8,6 | 0,008 |
| 5 g, naponta háromszor | 68 | 6,0 | 64 | 9,0 | 0,001 |
| 10 g, naponta háromszor | 61 | 8,2 | 63 | 10,2 | 0,005 |

NS: Nem szignifikáns

A fenntartó időszak végén, amikor a Lokelma-t már nem adták tovább, az átlagos káliumszint közel a kiindulási szintre emelkedett.

*2. vizsgálat*

*Egy többszörös fázisú, placebokontrollos, fenntartó adagolású vizsgálat, nyílt elrendezésű fázissal kiegészítve*
A vizsgálat korrekciós fázisában 258, hyperkalaemiás beteg (a kiindulási átlag 5,6 mmol/l, tartomány: 4,1 - 7,2 mmol/l) kapott naponta háromszor 10 g Lokelma-t 48 órán keresztül. A káliumszint csökkenését 1 órával az első 10 g-os Lokelma-dózis után megfigyelték. A normokalaemiáig eltelt medián időtartam 2,2 óra volt, és a betegek 66%-a ért el normokalaemiát a 24. órára, és 88% a 48. órára. A válaszreakció nagyobb volt a súlyosabb hyperkalaemiában szenvedő betegeknél. A szérumkáliumszint 0,8 mmol/l-t esett azoknál a betegeknél, akiknek a kiindulási szérumkáliumszintje < 5,5 mmol/l volt, 1,2 mmol/l-t az 5,5-5,9 mmol/l-es kiindulási szintű és

1,5 mmol/l-t a ≥ 6,0 mmol/l kiindulási szérum-káliumszintű betegeknél.

Azokat a betegeket, akik normokalaemiát értek el (a káliumszint 3,5 és 5 mmol/l között), kettős vak módon a három Lokelma-dózis egyikére [5 g (n = 45), 10 g (n = 51) vagy 15 g (n = 56)] vagy placebóra (n = 85) randomizálták, amit naponta egyszer adtak, 28 napig (kettős vak, randomizált, abbahagyási fázis).

A vizsgálat 8–29. napjától (háromhetes időszak) < 5,1 mmol/l-es átlagos szérumkáliumszintet elérő betegek aránya nagyobb volt a naponta egyszer 5 g, 10 g és 15 g Lokelma-val kezeltek körében (5 g esetén 80%, 10 g-nál 90% és 15 g-nál 94%), mint a placebo esetén (46%). A szérumkáliumszint átlagos csökkenése 5 g esetén 0,77 mmol/l, 10 g-nál 1,10 mmol/l, 15 g-nál 1,19 mmol/l, illetve 0,44 mmol/l volt a placebónál; azoknak a betegeknek az aránya, akik normokalaemiásak maradtak a naponta egyszer 5 g, 10 g, 15 g Lokelma-val kezelt, és a placebo csoportok tagjai esetén a következő volt: 5 g esetén 71%, 10 g-nál 76%, 15 g-nál 85% és placebó esetén 48%.

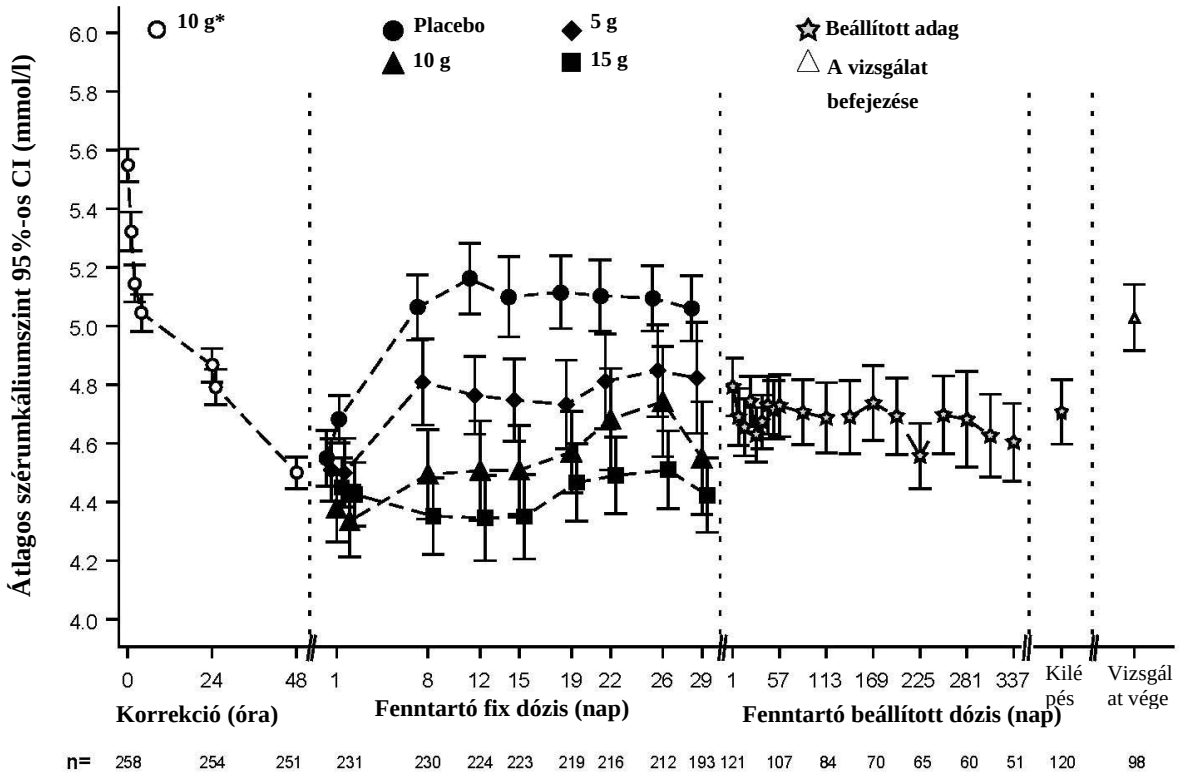
A Lokelma dózisának beállításával végzett fenntartó fázis (nyílt elrendezésű) eredményei: 123 beteg lépett be a 11 hónapos, nyílt elrendezésű fázisba. Az < 5,1 mmol/l-es átlagos szérumkáliumszintet elérő betegek aránya 88% volt, az átlagos szérumkáliumszint 4,66 mmol/l volt, és azoknak az aránya, akiknél a szérumkáliumszint 3,5 mmol/l alatt volt, kevesebb mint 1% volt; 3,5 és 5,1 mmol/l között 77% volt; vagy 3,5 és 5,5 mmol/l között 93% volt, tekintet nélkül azokra az egyéb tényezőkre, amelyek befolyásolhatják a szérumkáliumszintet. A kezelést a vizsgálat befejezésekor (365. nap) abbahagyták.

A fenntartó fázis esetén a relapsusig eltelt idő Kaplan-Meier-féle becslései azt mutatták, hogy dózisfüggés van a relapsusig eltelt idővel, melynek medián időtartam az 5 g-os dózis esetén 4 - 21 nap közé esik, a kiindulási szérumkáliumszinttől függően. A szérumkáliumszintet rendszeres időközönként ellenőrizni kell, és a Lokelma dózisát a 4.2 pontban leírtaknak megfelelően kell beállítani.

Az 1. ábra a vizsgálat korrekciós és fenntartó fázisa alatti átlagos szérumkáliumszintet mutatja.

**1. ábra: Korrekciós és fenntartó fázis (2. vizsgálat): átlagos szérumkáliumszint az idő**

**függvényében, 95%-os konfidenciaintervallummal (CI)**




Kilépés = Utolsó vizit az utolsó dózis beadását követő 1 napon belül; Vizsgálat vége: az utolsó dózis beadását követő 7 nap +/- 1 nap
* Napi háromszori adagolás

*3. vizsgálat*

*Egy krónikus vesebetegségben szenvedő, hyperkalaemiás betegekkel végzett vizsgálat*
Ez a vizsgálat egy 90 (60 Lokelma-val kezelt beteg; 30 kontroll), 30 – 60 ml/perc/1,73 $m^2$ kiindulási GRF-értékkel rendelkező és hyperkalaemiás (kiindulási szérumkáliumszint 5,2 mmol/l, tartomány: 4,6 – 6,0 mmol/l) beteggel végzett, kettős vak, placebokontrollos, dóziseszkalációs vizsgálat volt. A betegek randomizált módon kaptak növekvő dózisú Lokelma-t (0,3 g, 3 g és 10 g) vagy placebót, naponta háromszor, étkezés közben adva, kettő-négy napig. Az elsődleges végpont a szérumkáliumszintben a vizsgálat megkezdésétől a kezelés első 2 napja alatt bekövetkező változás aránya volt. A vizsgálat a 3 g-os és 10 g-os Lokelma-dózisok esetén, a placebóhoz viszonyítva teljesítette az elsődleges hatásossági végpontot. A 10 g-os dózisban adott Lokelma átlagosan 0,92 mmol/l-es, a 3 g-os dózisban adott pedig átlagosan 0,43 mmol/l-es maximális csökkenést eredményezett. A 24 órás vizeletgyűjtés azt mutatta, hogy a Lokelma a kiindulási értékhez képest -15,8 mmol/24 órával csökkentette a vizelettel történő kálium-excretiót, szemben a placebo esetén észlelt 8,9 mmol/24 órás emelkedéssel ($p < 0,001$). A nátrium-excretio a placebóhoz viszonyítva változatlan volt (10 g 25,4 mmol/24 óra emelkedés, szemben a placebo esetén észlelt 36,9 mmol/24 órás emelkedéssel [nem szignifikáns]).

*4. vizsgálat*

*Egy két fázisos, multicentrikus, többadagos, nyílt elrendezésű biztonságossági és hatásossági vizsgálat*
Ebben a vizsgálatban a Lokelma hosszú távú (legfeljebb 12 hónapos) hatásait vizsgálták, 751 hyperkalaemiás vizsgálati alany esetében (kiindulási átlag 5,59 mmol/l; tartomány 4,3-7,6 mmol/l). A társbetegségek a következők voltak: krónikus vesebetegség (65%), diabetes mellitus (64%), szívelégtelenség (15%) és magas vérnyomás (83%). A vizsgálati alanyok 51%-ánál diuretikumokat, illetve 70%-ánál RAAS-inhibitorokat alkalmaztak. A korrekciós fázis alatt 10 g

Lokelma-t alkalmaztak naponta háromszor, legalább 24 órán át és legfeljebb 72 óráig. Azok a betegek, akik 72 órán belül normokalaemiásak lettek (3,5-5,0 mmol/l), beléptek a vizsgálat fenntartó fázisába. A fenntartó fázisban minden vizsgálati alany napi egyszer 5 g kezdő Lokelma-dózist kapott, melyet napi egyszer 5 g-os adagonként emelhettek (legfeljebb napi egyszer 15 g-ig), illetve csökkenthettek (legfeljebb kétnaponta adott napi 5 g-ig), a beállítási rend szerint.

A 748 vizsgálati alanyból, a korrekciós fázisban a 24 órás kezelés után 494 (66%), 48 órás kezelés után 563 (75%), illetve 72 órás kezelés után 583 (78%) alanynál alakult ki normokalaemia, átlagosan 0,81 mmol/l szérumkáliumszint-csökkenéssel a 24. órában (n = 748), 1,02 mmol/l csökkenéssel a 48. órában (n = 104) és 1,10 mmol/l csökkenéssel a 72. órában (n = 28). A normokalaemia függött a kiindulási káliumkoncentrációtól: azoknál a vizsgálati alanyoknál volt a legkiemelkedőbb a csökkenés a vizsgálati készítmény elkezdését követően, akiknek a kiindulási szérum-káliumkoncentrációja a legmagasabb volt, azonban az ő esetükben volt a legalacsonyabb a normokalaemiát elérők aránya. Százhuszonhat beteg kiindulási káliumszintje ≥ 6,0 mmol/l volt (átlagos kiindulási káliumszint 6,28 mmol/l). Ezeknél a vizsgálati alanyoknál az átlagos csökkenés a korrekciós fázis végén 1,37 mmol/l volt.

**4. táblázat Korrekciós fázis (4. vizsgálat): kizárólag 3,5 és 5,0 mmol/l közötti, vagy 3,5 és 5,5 mmol/l közötti szérum-káliumkoncentrációval rendelkező vizsgálati alanyok aránya, a korrekciós fázis vizsgálati napja szerint - kezelni szándékozott (ITT) populáció**

| Korrekciós fázis (KF) | 10 g Lokelma napi háromszor (N = 749) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Szérumkáliumszint 3,5 – 5,0 mmol/l, kizárólag | | | Szérumkáliumszint 3,5 - 5,5 mmol/l, kizárólag | | |
| | n/N | Arány | 95%-os CI | n/N | Arány | 95%-os CI |
| KF 24 óránál | 494/748 | 0,660 | 0.625; 0.694 | 692/748 | 0.925 | 0.904; 0.943 |
| KF 48 óránál | 563/748 | 0,753 | 0.720; 0.783 | 732/748 | 0.979 | 0.965; 0.988 |
| KF 72 óránál/utolsó KF | 583/748 | 0,779 | 0.748; 0.809 | 738/748 | 0.987 | 0.976; 0.994 |

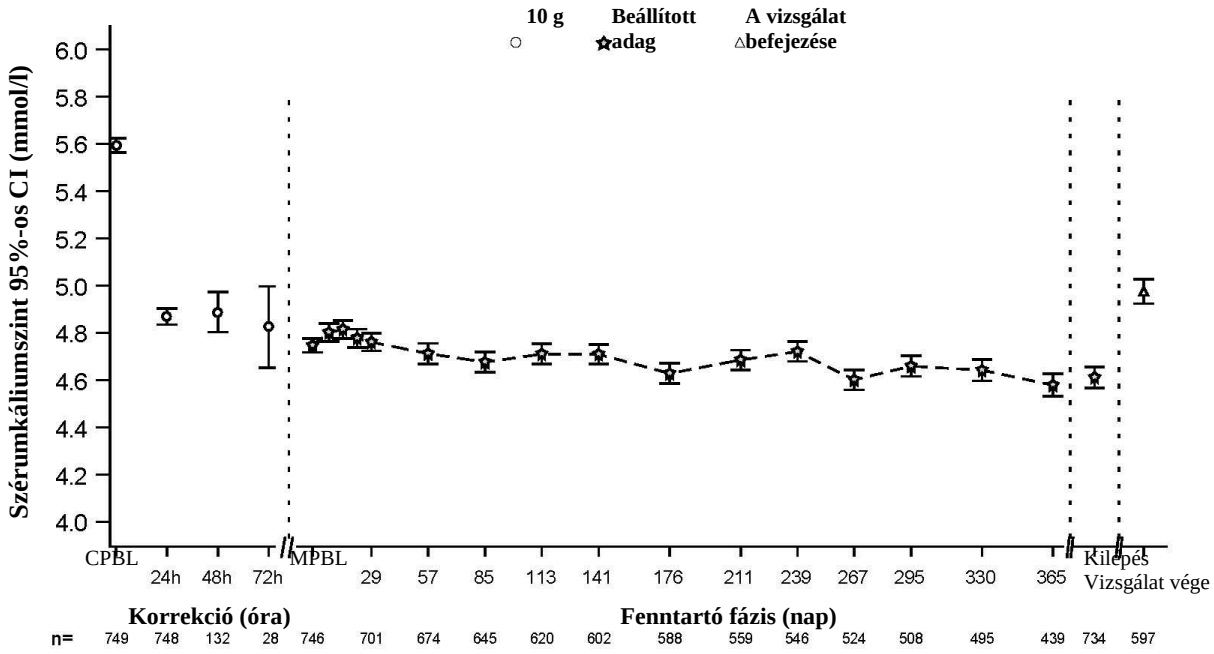
Megjegyzés: Egy vizsgálati alany esetén olyan dózis utáni értéket adtak meg, melyet több, mint 1 nappal az utolsó dózis beadása után mértek. Így a vizsgálati alany teljesítette a korrekciós fázis kezelni szándékozott (intent to treat, ITT) populációjának kritériumait; azonban az időpontot kivették az elemzésből.

A normokalaemia fennmaradt, amíg a betegek továbbra is szedték a gyógyszert, és az átlagos szérumkáliumszint emelkedett a gyógyszer abbahagyását követően. A kiindulásnál RAAS-inhibitort szedő betegek 89%-a nem hagyta abba a RAAS-inhibitor-terápiát, 74%-uk ugyanazt a dózist kapta a fenntartó fázisban; azok közül pedig, akik a kiindulásnál nem szedtek RAAS-inhibitort, 14% tudta elkezdeni ezt a kezelést. A fenntartó fázisban, a RAAS-inhibitor alkalmazásának ellenére, a vizsgálati alanyok 75,6%-a maradt normokalaemiás.

A 2. ábra az átlagos szérumkáliumszintet mutatja a vizsgálat korrekciós és fenntartó fázisai során.

**2. ábra: Korrekciós és fenntartó fázis 12 hónapos nyílt elrendezésű vizsgálatban (4. vizsgálat) - átlagos szérumkáliumszint az idő függvényében, 95%-os**

**konfidenciaintervallummal.**




CPBL = Korrekciós fázis kiinduláskor (Correction Phase Baseline), MPBL = Fenntartó fázis kiinduláskor (Maintenance Phase Baseline)
Kilépés = Uutolsó vizit az utolsó dózis beadását követő 1 napon belül; Vizsgálat vége: az utolsó dózis beadását követő 7 nap +/- 1 nap

*5. vizsgálat*

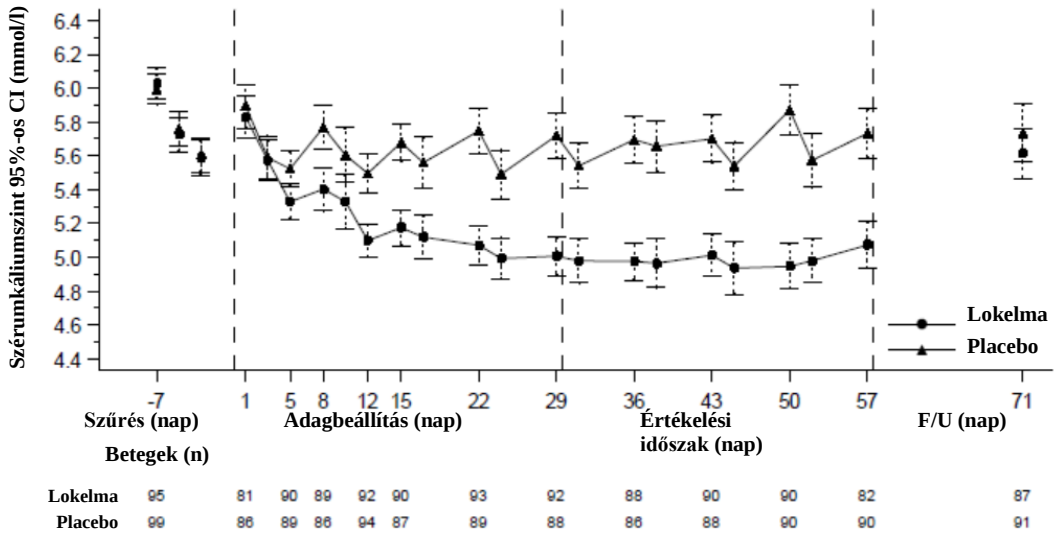
*Krónikus hemodialízis-kezelésben részesülő betegekkel végzett randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat*
Ebben a vizsgálatban legalább 3 hónapja stabil dialíziskezelésben részesülő és a dialízist megelőzően tartósan hyperkalaemiás, 196 végstádiumú vesebetegségben szenvedő beteget (átlagos életkor 58 év, 20 – 86 év között) randomizáltak, akik naponta egyszer 5 g Lokelma-t vagy placebót kaptak a dialíziskezelés-mentes napokon. A randomizációkor, az átlagos szérumkáliumszint 5,8 mmol/l (4,2-7,3 mmol/l között) volt a Lokelma-csoportban és 5,9 mmol/l (4,2-7,3 mmol/l között) volt a placebocsoportban. A dózis beállítása során (első 4 hét), a dialízist megelőző szérumkáliumszint (4,0-5,0 mmol/l-es érték) eléréséhez, a dózis módosítását hetente végezték 5 g-os lépésekben, legfeljebb napi 15 g-ig, a dialízisek közötti hosszú intervallum (long inter-dialytic interval - LIDI) utáni, a dialízist megelőző szérumkáliumszint alapján. Az adagbeállítás végén elért dózist alkalmazták a következő 4 hetes értékelési időszakban is. Az adagbeállítást követően a betegek 37%-a kapott 5 g, 43%-a kapott 10 g és 19%-a kapott 15 g Lokelma-t. A kezelésre reagáló betegek aránya 41% volt a Lokelma-csoportban és 1% volt a placebocsoportban ($p < 0,001$) (lásd 3. ábra); a reagáló beteg a definíció szerint olyan beteg volt, akinél a LIDI utáni, a dialízist megelőző szérumkáliumszint 4,0 és 5,0 mmol/l-es érték között maradt a 4 dialíziskezelésből legalább 3 alkalommal és aki az értékelés időszakában nem részesült „mentő” kezelésben.

A post hoc elemzésekben, az értékelési időszakban a Lokelma-csoport betegei esetében magasabb volt azoknak az alkalmaknak az aránya, amikor a LIDI utáni, a dialízist megelőző szérumkáliumszint 4,0-5,0 mmol/l érték között maradt. A Lokelma-csoportban a betegek 24%-a ebben az értéktartományban volt mind a 4 vizit során, míg ilyen beteg egy sem volt a placebocsoportban. A post hoc elemzés azt mutatta, hogy az értékelési időszakban a Lokelma-csoportban 70%, a placebocsoportban pedig 21% volt az olyan betegek aránya, akiknél a LIDI utáni, a dialízist megelőző szérumkáliumszint 3,5 és 5,5 mmol/l-es érték között maradt a 4 dialíziskezelésből legalább 3 alkalommal.

A kezelés befejezésekor az átlagos, dialízist követő szérumkáliumszint 3,6 mmol/l (2,6 és 5,7 mmol/l között) volt a Lokelma-csoportban és 3,9 mmol/l (2,2 és 7,3 mmol/l között) volt a

placebocsoportban. Nem volt különbség a Lokelma- és a placebocsoport között a dialízisek közötti testtömeg-növekedésben (interdialytic weight gain – IDWG) - ezt a dialízist megelőző és az előző dialíziskezelést követő testtömeg különbsége alapján határozták meg és a LIDI után mértek.

**3. ábra: A dialízist megelőző szérumkáliumszintek átlaga az idő függvényében a krónikus dialíziskezelésben részesülő betegeknél**




F/U- utánkövetési időszak (follow-up period)
A megjelenített hibasáv a 95%-os konfidenciaintervallumnak felel meg.
n = azoknak a betegeknek a száma, akiknél nem hiányzott a káliumszint-meghatározás az egyes vizitek során.

*6. vizsgálat – PRIORITIZE HF*

Ez egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat volt, melynek célja annak értékelése, hogy a Lokelma-t tartalmazó kezelési séma 3 hónap elteltével, placebóval összehasonlítva lehetővé tenné-e a renin-angiotenzin-aldoszteron rendszert gátló (RAASi) terápiák céldózisokra történő feltitrálását a szívelégtelenségben szenvedő és hyperkalaemiás vagy hyperkalaemia nagy kockázatának kitett betegeknél. A vizsgálat elsődleges végpontja azoknak az alanyoknak az aránya volt, akik 3 hónap elteltével az alábbi 4 kategóriába tartoztak: egyáltalán nem vagy a céldózisnál kisebb dózisban kap angiotenzin-konvertáló-enzim-inhibitort (ACEi)/angiotenzin-receptor-blokkolót (ARB)/angiotenzin-receptor-blokkoló/neprilizin-inhibitort (ARNI) és egyáltalán nem kap mineralokortikoid-receptor-antagonistát (MRA); céldózisban kap ACEi-t/ARB-t/ARNI-t és egyáltalán nem kap MRA-t; céldózisnál kisebb dózisban kap MRA-t; céldózisban kap MRA-t.

A New York Heart Association (NYHA) szerinti II-IV. osztályba sorolt szívelégtelenségben szenvedő, valamint a balkamrai ejekciós frakció (LVEF) ≤40% és becsült glomeruláris filtrációs ráta (eGFR) 20-59 ml/perc/1,73 $m^2$ értékű és 4,0-5,5 mmol/l szérumkálium-szintű betegeket 3 hónapos, Lokelma-val vagy placebóval végzett kezelésre randomizálták (1:1). Az RAASi ajánlásokban javasolt dózisokra történő feltitrálása ajánlott volt, de nem volt kötelező, és a Lokelma vagy placebo dózistitrálását párhuzamosan végzeték a hyperkalaemia megelőzésére.

A vizsgálatot a Covid-19 világjárvány alatt idő előtt leállították toborzási problémák miatt, valamint azért, mert nehézséget okozott a megfelelő biztonságossági monitorozás biztosítása, amikor a betegek nem tudtak megjelenni a vizsgálati és laboratóriumi ellenőrző viziteken. Ennek eredményeként a tervezett 280 beteg helyett 182 beteget randomizáltak. A vizsgálat idő előtti leállítása kizárja bármilyen határozott következtetés levonását az elsődleges és egyéb hatásossági mutatókkal kapcsolatban.

*7. vizsgálat - REALIZE-K*

Ez egy 4. fázisú, prospektív, kettős vak, randomizált megvonásos vizsgálat volt, melynek célja a Lokelma hatásosságának és biztonságosságának meghatározása volt az MRA-terápia optimalizálásában, csökkent ejekciós frakciójú szívelégtelenségben szenvedő betegeknél. Az elsődleges végpont az optimális válasz előfordulása volt, amely a meghatározás szerint a normál tartományba eső szérumkáliumszintből (3,5-5,0 mmol/l) és hyperkalaemia miatti mentő kezelés szükségessége nélkül ≥25 mg/nap dózisú spironolakton alkalmazásából álló, összetett végpont volt. Ebbe a vizsgálatba igazoltan szívelégtelenséggel diagnosztizált (≥ 3 hónapos időtartam, LVEF ≤40%, NYHA szerinti II-IV. osztálynak megfelelő tünetekkel), felnőtt betegeket vontak be, akik ≥4 hete változatlan dózisban kaptak ACEi-t/ARB-t/ARNI-t és egy béta-adrenerg-receptor-blokkolót (kivéve, ha ellenjavallt volt). A részvétel megengedett volt az MRA-val nem kezelt betegek, illetve naponta egyszer 25 mg alatti dózisú spironolaktonnal vagy eplerenonnal kezelt betegek számára.

A betegeket szűrték, és beléptek egy nyílt bevezető szakaszba, amelyben két kohorsz volt. Az 1. kohorszba olyan betegek tartoztak, akiknél hyperkalaemia (a meghatározás szerint 5,1-5,9 mmol/l szérumkálium-szintű) és eGFR ≥30 ml/perc/1,73 $m^2$ volt igazolható. A betegek ebben a kohorszban Lokelma-t kaptak, hogy a káliumszintjük a normál tartományba térjen vissza, ezt követően pedig spironolakton alkalmazását kezdték el vagy titrálták fel a vizsgálati terv szerint. A 2. kohorszba olyan betegek tartoztak, akiknél nagy volt a hyperkalaemia kockázata (a meghatározás szerint vagy szerepelt a kórtörténetükben az előző 36 hónapban 5,0 mmol/l feletti szérumkáliumszint és az eGFR ≥30 ml/perc/1,73 $m^2$ volt, VAGY a szérumkáliumszintjük 4,5-5,0 mmol/l, az eGFR pedig 30-60 ml/perc/1,73 $m^2$ volt, VAGY a szérumkáliumszintjük 4,5-5,0 mmol/l volt és 75 évesnél idősebbek voltak). Ezeknél a betegeknél spironolakton alkalmazását kezdték el vagy titrálták fel a céldózis felé; azok a betegek, akiknél hyperkalaemia alakult ki, Lokelma-t kaptak, hogy káliumszintjük a normál tartományba térjen vissza, azokat a betegeket pedig kivették a vizsgálatból, akik 4 héten belül nem lettek hyperkalaemiásak.

Ebben a vizsgálatban a Lokelma alkalmazása az elsődleges végpontra nézve az optimális válasz nagyobb előfordulásához vezetett placebóhoz képest (esélyhányados [odds ratio; OR]: 4,45 [95%-os CI: 2,89; 6,86], p<0,001, becsült százalékok: 71% vs 36%). Ezek az eredmények következetesek voltak, amikor az analízisből kizárták a randomizáláskor 15 g Lokelma-t kapó betegeket. A Lokelma az alábbi másodlagos végpontokat is javította placebóhoz képest: normokalaemia előfordulása a spironolakton randomizált dózisa mellett és hyperkalaemia (HK) elleni mentő kezelés nélkül (OR: 4,58 [95%-os CI: 2,78; 7,55], p<0,001; becsült százalékok: 58% vs 23%); ≥25 mg/nap spironolakton napi dózis előfordulása (OR: 4,33 [95%-os CI: 2,50; 7,52], p<0,001; becsült százalékok: 81% vs 50%); az első HK-epizódig eltelt idő (szérum $K^+$ >5,0 mmol/l) (relatív hazárd [hazard ratio; HR]: 0,51 [95%-os CI: 0,37; 0,71], p<0,001); és a spironolakton-dózis HK miatti első csökkentéséig vagy leállításáig eltelt idő (HR: 0,37 [95%-os CI: 0,17; 0,73], p=0,006).

*8. vizsgálat - STABILIZE-CKD*

Ez egy 3. fázisú, randomizált megvonásos, kettős vak, párhuzamos csoportos, placebokontrollos vizsgálat volt, melynek célja annak értékelése volt, hogy az angiotenzin-konvertáló-enzim-inhibitor (ACEi)/aniotenzin-receptor-blokkoló (ARB) terápia kiegészítéseként alkalmazott Lokelma az idő elteltével a placebóhoz képest jobban lassítja-e a krónikus vesebetegség (CKD) progresszióját a hyperkalaemiás vagy hyperkalaemia kockázatának kitett betegeknél. A két együttes elsődleges végpont az eGFR teljes meredeksége (a randomizálástól a kezelés végéig) és az eGFR krónikus meredeksége (a randomizálás utáni 12. héttől a kezelés végéig) volt.

A vizsgálatba megfelelő/korlátozott ACEi/ARB-kezelés mellett eGFR 25-59 ml/perc/1,73 $m^2$ és vizelet albumin-kreatinin aránya (uACR) 200-5000 mg/g értékű, hyperkalaemiás (szérumkáliumszint [sK+] >5,0 – ≤6,5 mmol/l) betegeket vagy korlátozott ACEi/ARB-terápia mellett normokalaemiás betegeket vontak be. A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknél a szűréskor NYHA szerinti III–IV. osztályú pangásos szívelégtelenség állt fenn, vagy a kórtörténetükben súlyos vagy tünetes szívelégtelenség szerepelt.

A vizsgálatnak része volt egy szűrési időszak, egy kezelésindító szakasz (amelyben a résztvevők legfeljebb 72 óráig nyílt Lokelma-kezelést kaptak a normokalaemia fenntartása vagy elérése céljából), egy 3 hónapos bevezető szakasz (amelyben elvárás volt a lizinopril vagy a valzartán feltitrálása a maximális tolerált dózisra a Lokelma-val végzett, nyílt káliumszint-csökkentő kezelés mellett), egy eredetileg tervezett 24 hónapos, randomizált, vakosított fenntartó szakasz (1:1 arányban vakosított Lokelma vagy megfelelő placebo, és mind a lizinoprilt vagy valzartánt, mind a Lokelma-t/placebót titrálták, valamint hatásossági és biztonságossági értékelésekkel monitorozták), illetve egy utánkövető vizit.

A vizsgálatot toborzási problémák miatt idő előtt leállították, ami a tervezett 1360 beteghez képest 760 randomizált betegből álló, csökkent mintanagyságot, valamint randomizálás utáni rövidebb időtartamú utánkövetést eredményezett (medián ~8–9 hónap a tervezett 24 hónap helyett). Ez kizárja bármilyen következtetés levonását az eGFR meredekségével és a súlyos renalis kimenetelekkel kapcsolatban.

A Lokelma nem dializált betegek részvételével végzett, három placebokontrollos klinikai vizsgálatának (PRIORITIZE-HF, REALIZE-K, STABILIZE-CKD) összevont analízisében a már fennálló szívelégtelenségben szenvedő betegek közül többen tapasztalták a szívelégtelenség rosszabbodását a Lokelma alkalmazásakor, mint a placebóval kezelteknél (lásd 4.8 pont).

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Lokelma vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően hyperkalaemiában (lásd 4.2 pont, gyermekekre és serdülőkre vonatkozó információk).

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A nátrium-cirkónium-cikloszilikát egy szervetlen, oldhatatlan vegyület, ami nem vesz részt enzimatikus metabolizmusban. Emellett a klinikai vizsgálatok azt mutatták, hogy szisztémásan nem szívódik fel. Egy patkányokkal végzett *in vivo* tömegegyensúlyi vizsgálat azt mutatta, hogy a nátrium-cirkónium-cikloszilikát visszanyerhető volt a székletből, a szisztémás abszorpcióra utaló bizonyíték nélkül. Ezen tényezők, valamint az oldhatatlanság következtében sem *in vivo*, sem *in vitro* vizsgálatokat nem végeztek a citokróm P450- (CYP450) enzimekre vagy a transzporter-aktivitásra gyakorolt hatások vizsgálatára.

Elimináció

A nátrium-cirkónium-cikloszilikát a széklettel eliminálódik.

## 5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A hagyományos – farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, genotoxicitási, karcinogenitási, reprodukcióra- és fejlődésre kifejtett toxicitási – vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy a készítmény alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges kockázat nem várható.

# 6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

## 6.1 Segédanyagok felsorolása

Segédanyagokat nem tartalmaz.

### 6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

### 6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

### 6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

### 6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

5 vagy 10 g por tasakonként, ami PET/alu/LLDPE vagy PET/LDPE/alu/EAA/LLDPE laminált rétegekből készült.

Kiszerelés: 3 vagy 30 tasak, illetve 90 tasakot tartalmazó gyűjtőcsomagolás (3 darab 30 tasakos kiszerelés).

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

### 6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

## 7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

## 8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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
EU/1/17/1173/013

## 9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2018. március 22.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2023. február 15.

## 10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (https://www.ema.europa.eu) található.

**II. MELLÉKLET**

**A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

**B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

**C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**

**D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

## A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Svédország

AstraZeneca AB
Karlebyhusentren Astraallen,
SE-152 57 Södertälje
Svédország

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

## B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

## C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:
- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**III. MELLÉKLET**

**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

**A. CÍMKESZÖVEG**

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**KARTONDOBOZ**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Lokelma 5 g por belsőleges szuszpenzióhoz
nátrium-cirkónium-cikloszilikát

## 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 g nátrium-cirkónium-cikloszilikátot tartalmaz tasakonként.
Magas nátriumtartalmú gyógyszer – további információért lásd a betegtájékoztatót.

## 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

## 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por belsőleges szuszpenzióhoz.
3 tasak
30 tasak

## 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

## 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

## 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

## 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

## 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

## 10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

## 11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

## 12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

*PET/alu/LLDPE tasak*
EU/1/17/1173/001 3 tasak
EU/1/17/1173/002 30 tasak

*PET/LDPE/alu/EAA/LLDPE tasak*
EU/1/17/1173/007 3 tasak
EU/1/17/1173/009 30 tasak

## 13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

## 14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

## 15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

## 16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

lokelma 5 g

## 17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

## 18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**KÜLSŐ KARTONDOBOZ – TASAK GYŰJTŐCSOMAGOLÁS – BLUE BOX ADATOKKAL**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Lokelma 5 g por belsőleges szuszpenzióhoz
nátrium-cirkónium-cikloszilikát

## 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 g nátrium-cirkónium-cikloszilikátot tartalmaz tasakonként.
Magas nátriumtartalmú gyógyszer – további információért lásd a betegtájékoztatót.

## 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

## 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por belsőleges szuszpenzióhoz.
Gyűjtőcsomagolás: 90 db (3 db 30 db-os kiszerelés) tasak

## 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

## 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

## 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

## 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

## 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

## 10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

## 11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

## 12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1173/013 Gyűjtőcsomagolás: 90 db (3 db 30 db-os kiszerelés) tasak

## 13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

## 14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

## 15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

## 16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

lokelma 5 g

## 17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

## 18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**BELSŐ KARTONDOBOZ – TASAK GYŰJTŐCSOMAGOLÁS – BLUE BOX ADATOK NÉLKÜL**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Lokelma 5 g por belsőleges szuszpenzióhoz
nátrium-cirkónium-cikloszilikát

## 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

5 g nátrium-cirkónium-cikloszilikátot tartalmaz tasakonként.
Magas nátriumtartalmú gyógyszer – további információért lásd a betegtájékoztatót.

## 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

## 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por belsőleges szuszpenzióhoz.
30 tasak. A gyűjtőcsomagolás része, külön nem forgalmazható.

## 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

## 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

## 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

## 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

## 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

## 10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

## 11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

## 12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1173/013 Gyűjtőcsomagolás: 90 db (3 db 30 db-os kiszerelés) tasak

## 13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

## 14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

## 15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

## 16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

lokelma 5 g

## 17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

## 18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**TASAK**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Lokelma 5 g por belsőleges szuszpenzióhoz
nátrium-cirkónium-cikloszilikát
Szájon át történő alkalmazásra.

## 2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

A felnyitáshoz vágja végig a tetejénél.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

## 3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

## 4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

## 5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

5 g-ot tartalmaz tasakonként.

## 6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

AstraZeneca

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**KARTONDOBOZ**

**1. A GYÓGYSZER NEVE**

Lokelma 10 g por belsőleges szuszpenzióhoz
nátrium-cirkónium-cikloszilikát

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

10 g nátrium-cirkónium-cikloszilikátot tartalmaz tasakonként.
Magas nátriumtartalmú gyógyszer – további információért lásd a betegtájékoztatót.

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

**4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

Por belsőleges szuszpenzióhoz.
3 tasak
30 tasak

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Szájon át történő alkalmazásra.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

**8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

## 11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

## 12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

*PET/alu/LLDPE tasak*
EU/1/17/1173/003 3 tasak
EU/1/17/1173/004 30 tasak

*PET/LDPE/alu/EAA/LLDPE tasak*
EU/1/17/1173/010 3 tasak
EU/1/17/1173/012 30 tasak

## 13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

## 14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

## 15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

## 16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

lokelma 10 g

## 17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

## 18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

**TASAK**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Lokelma 10 g por belsőleges szuszpenzióhoz
nátrium-cirkónium-cikloszilikát
Szájon át történő alkalmazásra.

## 2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

A felnyitáshoz vágja végig a tetejénél.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

## 3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

## 4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

## 5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

10 g-ot tartalmaz tasakonként.

## 6. EGYÉB

AstraZeneca

# B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

**Betegtájékoztató: Információk a beteg számára**

**Lokelma 5 g por belsőleges szuszpenzióhoz**
**Lokelma 10 g por belsőleges szuszpenzióhoz**
nátrium-cirkónium-cikloszilikát

**Mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

**A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer a Lokelma és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Lokelma szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Lokelma-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Lokelma-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk


## 1. Milyen típusú gyógyszer a Lokelma és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Lokelma nátrium-cirkónium-cikloszilikát hatóanyagot tartalmaz.

A Lokelma-t a hiperkalémia kezelésére alkalmazzák felnőtteknél. A hiperkalémia azt jelenti, hogy magas a vérben a kálium szintje.

A Lokelma csökkenti a szervezetében lévő magas káliumszintet, és segít azt normális szinten tartani. Mivel a Lokelma áthalad a gyomrán és a belein, hozzákapcsolódik a káliumhoz, és ez a két anyag a széklettel együtt ürül ki a szervezetéből, csökkentve ezzel a szervezetben lévő kálium mennyiségét.

## 2. Tudnivalók a Lokelma szedése előtt

**Ne szedje a Lokelma-t**
- Ha allergiás a hatóanyagra.

**Figyelmeztetések és óvintézkedések**
Nyomonkövetés
Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember ellenőrizni fogja a káliumszintet a vérében, amikor elkezdi szedni ezt a gyógyszert.
- Erre azért van szükség, hogy biztos legyen, hogy Ön a megfelelő adagot kapja. Az adag az Ön vérének káliumszintje alapján emelhető vagy csökkenthető.
- A kezelés leállítható, ha a káliumszint a vérében túl alacsonnyá válik.
- Mondja el kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha bármilyen olyan gyógyszert szed, amelyik megváltoztathatja a vérének káliumszintjét, mivel lehet, hogy az Ön Lokelma-adagját is módosítani kell. Ezek közé tartoznak a vízhajtók (a vizelet termelődését fokozó gyógyszerek), az angiotenzin-konvertáló-enzim- (ACE) gátlók, mint például az enalapril, az angiotenzin-receptor-blokkolók, mint például a valzartán (magas

vérnyomásra és szívbetegségekre való gyógyszerek) és a renin-inhibitorok, mint például az aliszkirén (magas vérnyomás kezelésére).

A Lokelma szedésekor mondja el kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha
- a szív elektromos jelátviteli zavarával kapcsolatos betegsége (QT-idő megnyúlása) van, mivel a Lokelma csökkenti a vér káliumszintjét, ami befolyásolhatja a szív működését.
- röntgenvizsgálata lesz, mert a Lokelma befolyásolhatja az eredmények értelmezését.
- hirtelen jelentkező vagy erős hasi fájdalma van, mivel ez egy olyan probléma tünete lehet, amit a tápcsatornában ható gyógyszereknél figyeltek meg.
- fennálló szívelégtelensége van. Bizonyos betegeknél ez a gyógyszer súlyosbíthatja ezt az állapotot. A szívelégtelenség rosszabbodásának jelei és tünetei közé tartozhatnak az alábbiak: rosszabbodó légszomj; a lábszár vagy a boka dagadása; hirtelen testtömeg-gyarapodás. Azonnal forduljon kezelőorvosához, ha a fenti jelek és tünetek bármelyikét tapasztalja.

**Gyermekek és serdülők**
Ne adja ezt a gyógyszert 18 évesnél fiatalabb gyermekeknek és serdülőknek! Ennek az az oka, hogy a Lokelma gyermekekre és serdülőkre gyakorolt hatása nem ismert.

**Egyéb gyógyszerek és a Lokelma**
Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

A Lokelma befolyásolhatja bizonyos gyógyszerek tápcsatornán keresztül történő felszívódását. Amennyiben az alábbi gyógyszerek közül bármelyiket szedi, ezeket legalább 2 órával a Lokelma alkalmazása előtt vagy legalább 2 órával azután kell bevenni, különben nem hatnak megfelelően.
- takrolimusz (az immunrendszer működését elnyomó (immunszupresszív) gyógyszer, amit az átültetett szerv kilökődésének megakadályozására használnak),
- ketokonazol, itrakonazol vagy pozakonazol (gombás fertőzések kezelésére használt gyógyszerek),
- atazanavir, nelfinavir, indinavir, ritonavir, szakvinavir, raltegravir, ledipaszvir és rilpivirin (HIV-fertőzés kezelésére használt gyógyszerek),
- tirozin-kináz-inhibitorok, mint az erlotinib, dazatinib és nilotinib (daganatos betegségek kezelésére használt gyógyszerek).

Ha a fentiek bármelyike igaz Önre, (vagy nem biztos benne), akkor a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

**Terhesség és szoptatás**
Terhesség
Ne alkalmazza ezt a gyógyszert a terhesség alatt, mert a terhesség alatti alkalmazásáról nincs információ.

Szoptatás
Mivel a Lokelma teljes testre gyakorolt hatása szoptató anyáknál elhanyagolható mértékű, várhatóan az anyatejjel táplált újszülöttre/csecsemőre nincs hatással. A Lokelma alkalmazható a szoptatás alatt.

**A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**
Ez a gyógyszer nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja az Ön gépjárművezetéshez vagy gépek kezeléséhez szükséges képességeit.

**A Lokelma nátriumot tartalmaz**
Ez a gyógyszer megközelítőleg 400 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz 5 g-os adagonként, ami megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 20%-ának felnőtteknél.

Beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha hosszabb ideig, naponta 5 g-ot vagy többet szükséges alkalmaznia a Lokelma-ból, különösen akkor, ha azt tanácsolták Önnek, hogy tartson alacsony sótartalmú (nátriumtartalmú) étrendet.

## 3. Hogyan kell szedni a Lokelma-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

**Mennyit kell szednie?**
Kezdő adag – a magas káliumszintjét a normális szintre kell csökkenteni:
- Az ajánlott adag 10 g, naponta háromszor bevéve.
- A gyógyszer egy–két nap alatt kezd hatni.
- Ne szedje ezt a kezdő adagot 3 napnál tovább!

Fenntartó adag – a káliumszintjének normális szinten tartására, miután az már lecsökkent:
- Az ajánlott adag 5 g, naponta egyszer bevéve.
- Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy Önnek ennél több (naponta egyszer 10 g) vagy kevesebb (kétnaponta 5 g) kell.
- Fenntartó adagként ne vegyen be naponta egyszer 10 g-nál többet!

Ha Ön hemodialízis-kezelésben részesül:
- A Lokelma-t csak a dialíziskezelés-mentes napokon vegye be.
- Az ajánlott kezdő adag 5 g, naponta egyszer bevéve.
- Kezelőorvosa dönthet úgy, hogy Önnek ennél többre (legfeljebb naponta egyszer 15 g-ra) van szüksége.
- Ne vegyen be naponta egyszer 15 g-nál többet!

**A gyógyszer szedése**
- Próbálja meg a Lokelma-t minden nap ugyanabban az időben bevenni.
- Ezt a gyógyszert beveheti étellel együtt vagy anélkül.

**Hogyan kell szedni?**
- Nyissa fel a tasakot (tasakokat), és öntse a port egy, körülbelül 45 ml szénsavmentes vizet tartalmazó pohárba.
- Keverje jól össze, és azonnal igya meg az íztelen italt!
- A por nem oldódik fel, és a folyadék zavarosnak tűnik. A por gyorsan le fog ülepedni a pohárban. Ha ez bekövetkezik, keverje fel újra a folyadékot, és igya meg az összeset.
- Ha szükséges, egy kis vízzel öblítse ki a poharat, és igya meg mindet, hogy az összes gyógyszert bevegye.

**Ha az előírtnál több Lokelma-t vett be**
Ha az előírtnál több gyógyszert vett be, azonnal beszéljen egy orvossal! Ne vegyen be több Lokelma-t, amíg nem beszélt az orvossal.

**Ha elfelejtette bevenni a Lokelma-t**
- Ha elfelejtett bevenni egy adag gyógyszert, hagyja ki az elfelejtett adagot.
- Ezután a következő szokásos adagot a szokott időben vegye be.
- Ne alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

**Ha idő előtt abbahagyja a Lokelma szedését**
Ne csökkentse ennek a gyógyszernek az adagját, vagy ne hagyja abba a szedését anélkül, hogy beszélt volna azzal az orvossal, aki felírta azt. Ennek az az oka, hogy újra magas lehet a vérében a kálium szintje.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

## 4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Mondja el kezelőorvosának vagy a gondozását végző egészségügyi szakembernek, ha az alábbiak bármelyikét észleli:
Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint 1 beteget érinthet).
- fennálló szívelégtelenség rosszabbodása.

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet).
- fáradtnak kezdi érezni magát vagy izomgyengesége, illetve izomgörcsei vannak, ezek annak a tünetei lehetnek, hogy a vére káliumszintje túl alacsonnyá vált. Azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha ezek a tünetek súlyossá válnak.
- folyadék kezd felhalmozódni a szöveteiben, ami vizenyő kialakulásához vezet bárhol a szervezetében (rendszerint a lábakon és a bokáknál).
- székrekedés.

**Mellékhatások bejelentése**
Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az V. függelékben található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## 5. Hogyan kell a Lokelma-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a tasakon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Ez a gyógyszer nem igényel különleges tárolást.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

**Mit tartalmaz a Lokelma?**
A hatóanyag a nátrium-cirkónium-cikloszilikát.
Lokelma 5 g por belsőleges szuszpenzióhoz
5 g nátrium-cirkónium-cikloszilikátot tartalmaz tasakonként.
Lokelma 10 g por belsőleges szuszpenzióhoz
10 g nátrium-cirkónium-cikloszilikátot tartalmaz tasakonként.

Ebben a gyógyszerben nincsenek egyéb összetevők.

**Milyen a Lokelma külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**
A por belsőleges szuszpenzióhoz egy fehér-szürke por. Tasakokban kerül forgalomba.

Lokelma 5 g por belsőleges szuszpenzióhoz
5 g port tartalmaz tasakonként.

Lokelma 10 g por belsőleges szuszpenzióhoz
10 g port tartalmaz tasakonként.

A tasakok 3 vagy 30 darabot tartalmazó dobozban, illetve 90 tasakot tartalmazó gyűjtőcsomagolásban (3 darab 30 tasakos kiszerelés) kerülnek forgalomba.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

**A forgalomba hozatali engedély jogosultja**
AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svédország

**Gyártó**
AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Svédország

AstraZeneca AB
Karlebyhusentren Astraallen,
SE-152 57 Södertälje
Svédország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviseletéhez:

**België/Belgique/Belgien**
AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

**България**
АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

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

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

**Deutschland**
AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

**Eesti**
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

**Lietuva**
UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

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

**Magyarország**
AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

**Malta**
Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

**Nederland**
AstraZeneca BV
Tel: +31 85 808 9900

**Norge**
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

**Ελλάδα**
AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

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

**France**
AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

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

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

**Ísland**
Vistor
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

**Österreich**
AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

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

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

**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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

**Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján https://www.ema.europa.eu található.