

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Lokelma 5 g mixtúruðuft, dreifa
Lokelma 10 g mixtúruðuft, dreifa

2. INNIHALDSLÝSING

Lokelma 5 g mixtúruðuft, dreifa

Hver skammtapoki inniheldur 5 g natríum zirconium cyclosilicat
Hver 5 g skammtapoki inniheldur um það bil 400 mg af natríum.

Lokelma 10 g mixtúruðuft, dreifa

Hver skammtapoki inniheldur 10 g natríum zirconium cyclosilicat
Hver 10 g skammtapoki inniheldur um það bil 800 mg af natríum.

3. LYFJAFORM

Mixtúruðuft, dreifa

Hvítt til grátt duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Lokelma er ætlað til meðferðar á blóðkalíumhækkun hjá fullorðnum sjúklingum (sjá kafla 4.4 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Leiðréttingarfasi

Ráðlagður upphafsskammtur Lokelma er 10 g, gefið þrisvar sinnum á sólarhring með inntöku sem dreifa í vatni. Þegar eðlilegu blóðkalíumgildi er náð á að fylgja viðhaldsmeðferð (sjá hér á eftir).

Yfirleitt er eðlilegu blóðkalíumgildi náð innan 24 til 48 klst. Ef sjúklingar eru enn með blóðkalíumhækkun eftir 48 klst. meðferð, má halda sömu meðferð áfram í 24 klst. til viðbótar. Ef eðlilegu blóðkalíumgildi er ekki náð eftir 72 klst. meðferð á að skoða aðrar meðferðarleiðir.

Viðhaldsmeðferð

Þegar eðlilegu blóðkalíumgildi er náð, skal staðfesta lágmarksskammt af Lokelma sem kemur í veg fyrir að blóðkalíumhækkun komi aftur fram. Ráðlagður upphafsskammtur er 5 g einu sinni á sólarhring, með hugsanlegri skammtastillingu upp í 10 g einu sinni á sólarhring eða niður í 5 g einu sinni á sólarhring, annan hvern dag, eftir þörfum til að viðhalda eðlilegu kalíumgildi. Ekki á að nota meira en 10 g einu sinni á sólarhring sem viðhaldsmeðferð.

Fylgjast á reglulega með kalíumgildi í sermi meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.4).

Skammtur sem gleymist

Ef skammtur gleymist á að segja sjúklingnum að taka næsta skammt á venjulegum tíma.

Sérstakir hópar

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Ekki þarf að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi sem eru ekki í langvarandi blóðskilun.

Sjúklingar í skilun eiga einungis að fá Lokelma þá daga sem þeir fara ekki í skilun. Ráðlagður upphafsskammtur er 5 g einu sinni á sólarhring. Til að ná eðlilegu blóðkalíumgildi (4,0-5,0 mmól/l), má stilla skammtinn vikulega byggt á kalíumgildi í sermi rétt fyrir skilun eftir langa tímabilið milli þess sem sjúklingar fara í skilun (LIDI). Hægt er að aðlaga skammtinn vikulega með aukningu um 5 til allt að 15 g einu sinni á sólarhring á dögum sem sjúklingur fer ekki í skilun. Mælt er með að fylgjast með kalíumgildi í sermi vikulega meðan skammtur er aðlagður; þegar eðlilegu blóðkalíumgildi hefur verið náð skal fylgjast reglulega með kalíum (t.d. mánaðarlega, eða oftar byggt á klínísku mati, þ.m.t. breytingum á inntöku kalíums í fæðu eða notkun lyfja sem hafa áhrif á kalíum í sermi).

Sjúklingar með skerta lifrastarfsemi

Ekki þarf að breyta skömmtum hjá fyrir sjúklingum með skerta lifrastarfsemi.

Aldraðir

Engar sértækar leiðbeiningar varðandi skammta eða lyfjagjöf eru ráðlagðar fyrir þennan sjúklingahóp.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Lokelma hjá börnum og unglingum (<18 ára). Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Hella á öllu innihaldi skammtapokans/skammtapokanna í glas með u.þ.b. 45 ml af vatni og hræra vel. Vökvan sem er bragðlaus á að drekka meðan hann er enn skýjaður. Duftið leysist ekki upp. Ef duftið botnfellur á að hræra aftur í vökvanum og drekka. Ef þarf skal skola glasið með meira vatni til að tryggja að allt innihaldið sé drukkið.

Dreifuna má taka með mat eða án.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Kalíumgildi í sermi

Fylgjast skal með kalíumgildi í sermi þegar það á við, m.a. ef breytingar eru gerðar á lyfjum sem hafa áhrif kalíumþéttni í sermi (t.d. RAAS-hemlar (hemlar renin-angiotensin-aldosteron kerfisins) eða þvagræsilyf) og þegar skammtur Lokelma hefur verið stilltur.

Tíðni eftirlits er háð ýmsum þáttum þ.m.t. öðrum lyfjum, framvindu langvinns nýrnasjúkdóms og inntöku kalíums með fæðu.

Blóðkalíumlækkun

Blóðkalíumlækkun getur komið fram (sjá kafla 4.8). Skammtastilling eins og lýst er fyrir viðhaldsmeðferð getur verið nauðsynleg í þeim tilvikum til að koma í veg fyrir miðlungsmikla eða

verulega blóðkalíumlækkun. Hjá sjúklingum með verulega blóðkalíumlækkun á að hætta meðferð með Lokelma og endurmeta sjúklinginn.

Versnun á hjartabilun sem þegar er til staðar

Fylgjast á með sjúklingum sem þegar eru með hjartabilun, sérstaklega þeim sjúklingum þar sem aukin inntaka natríums getur valdið vökvaofhleðslu og starfsemissbilun, með tilliti til einkenna versnandi hjartabilunar. Þetta getur falið í sér aukna mæði, bjúg og skyndilega þyngdaraukningu og á að meðhöndla samkvæmt hefðbundnu klínísku verklagi (sjá kafla 4.8).

QT lenging

Meðan á leiðréttingu blóðkalíumhækkunar stendur getur lenging á QT bili komið fram sem lífeðlisfræðileg afleiðing lækkunar á þéttni kalíums í sermi.

Hætta á víxlverkun við röntgengeisla

Natríum zirconium cyclosilicat getur verið geislaþétt. Við röntgenmyndatöku af kvið þarf að hafa það í huga.

Rof í þörmum

Hætta á rofi í þörmum við notkun Lokelma er óþekkt eins og er. Vísbendingum og einkennum sem tengjast rofi í þörmum skal veita sérstaka athygli vegna þess að greint hefur verið frá rofi í þörmum við notkun kalíumbindiefna, þ.m.t. Lokelma.

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur um það bil 400 mg af natríum í hverjum 5 g skammti, sem jafngildir 20% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO). Lokelma telst innihalda mikið natríum. Þetta skal sérstaklega hafa í huga hjá sjúklingum á saltskertu (natríumskertu) mataræði.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif annarra lyfja á natríum zirconium cyclosilicat

Vegna þess að natríum zirconium cyclosilicat hvorki frásogast né umbrottnar í líkamanum er ekki gert ráð fyrir að önnur lyf hafi áhrif á lyfjafræðilega verkun natríum zirconium cyclosilicats.

Áhrif natríum zirconium cyclosilicats á önnur lyf

Vegna þess að natríum zirconium cyclosilicat hvorki frásogast né umbrottnar í líkamanum, og binst ekki öðrum lyfjum svo að nokkru nemi, eru takmörkuð áhrif á önnur lyf. Natríum zirconium cyclosilicat getur aukið sýrustig í maga tímabundið með því að frásoga vetnisjónir og getur valdið breytingum á leysanleika og frásogsmynstri hjá lyfjum sem eru gefin samhliða með aðgengi sem er háð sýrustigi. Í klínískri rannsókn á lyfjamilliverkunum sem gerð var hjá heilbrigðum þátttakendum olli samhliðagjöf natríum zirconium cyclosilicats með amlodipini, clopidogreli, atorvastatini, furosemídi, glipizídi, warfarini, losartani eða levothyroxíni ekki lyfjamilliverkunum sem skipta máli klínískt. Í samræmi við samhliðagjöf dabigatrans með öðrum lyfjum sem hafa áhrif á magasýru voru gildi C_{max} og AUC fyrir dabigatran um það bil 40% lægri þegar það var gefið samhliða natríum zirconium cyclosilicati. Ekki þarf að aðlaga skammta eða gefa þessi lyf á mismunandi tímum. Þó skal gefa natríum zirconium cyclosilicat að minnsta kosti 2 klst. fyrir eða 2 klst. eftir inntöku lyfja með sýrustigsháð aðgengi í maga sem skiptir máli klínískt.

Dæmi um lyf sem gefa skal 2 klst. fyrir eða eftir gjöf natríum zirconium cyclosilicats til að forðast hugsanlegar milliverkanir vegna hækkaðs sýrustigs í maga eru azol sveppalyf (ketoconazol, itraconazol og posaconazol), lyf við HIV (atazanavir, nelfinavir, indinavir, ritonavir, saquinavir, raltegravir, ledipasvir og rilpivirin) og týrósínkínasahemlar (erlotinib, dasatinib og nilotinib).

Gefa má natríum zirconium cyclosilicat samhliða lyfjum til inntöku sem eru ekki með sýrustigsháð aðgengi án þess að þau séu gefin á mismunandi tímum.

Samkvæmt annarri rannsókn á lyfjamilliverkunum sem gerð var á heilbrigðum sjálfboðaliðum, minnkaði AUC um 37% og C_{max} um 29% fyrir tacrolimus við samhliðagjöf Lokelma 15 g og tacrolimus 5 mg. Þess vegna á að taka tacrolimus a.m.k. 2 klst. fyrir eða eftir Lokelma. Í sömu rannsókn hafði samhliðagjöf Lokelma og cyclosporins ekki milliverkun sem skipti máli klínískt.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun natríum zirconium cyclosilicats hjá þunguðum konum. Dýrarrannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3). Til öryggis ætti að forðast notkun Lokelma á meðgöngu.

Brjóstagjöf

Í rannsókn eftir fæðingu hjá rottum hafði útsetning móður fyrir natríum zirconium cyclosilicati engin áhrif á þroska eftir fæðingu. Vegna eðlisefnafræðilegra eiginleika natríum zirconium cyclosilicats frásogast það ekki yfir í blóðrás og ekki er gert ráð fyrir að það berist í brjóstamjólk. Ekki er búist við neinum áhrifum á barn á brjósti vegna þess að natríum zirconium cyclosilicat dreifist í óverulegum mæli með blóðrás um líkama móðurinnar. Konur með barn á brjósti mega nota Lokelma.

Frjósemi

Engin gögn um áhrif natríum zirconium cyclosilicats á frjósemi hjá mönnum eru fyrirbyggjandi. Engin áhrif natríum zirconium cyclosilicats á frjósemi komu fram hjá rottum.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Lokelma hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi lyfsins

Algengustu aukaverkanirnar voru blóðkalíumlækkun (4,1%) og tilvik sem tengdust bjúg (5,7%).

Í 2 klínískum rannsóknum með opinni útsetningu fyrir Lokelma í allt að 1 ár hjá 874 einstaklingum mátu rannsóknaraðilar að eftirfarandi aukaverkanir tengdust notkun lyfsins: einkenni frá meltingarvegi [hægðatregða (2,9%), ógleði (1,6%), niðurgangur (0,9%), kviðverkur/uppbemba (0,5%) og uppköst (0,5%)] og ofnæmisviðbrögð [útbrot (0,3%) og kláði (0,1%)]. Þessi tilvik voru væg til miðlungs mikil, engin voru skilgreind sem alvarleg og þau gengu yfirleitt til baka meðan sjúklingur hélt áfram meðferð. Vegna þess að rannsóknirnar voru opnar er ekki hægt að staðfesta orsakatengsl þessara tilvika og Lokelma.

Í klínískum rannsóknum sem hafa verið gerðar í löndum þar sem íbúar eru aðallega af asískum uppruna, kom fram hægðatregða með áætlaða tíðni 8,9% hjá sjúklingum sem fengu Lokelma og voru ekki í skilun, og gekk aukaverkunin til baka þegar skammtar voru aðlagðir eða meðferð var hætt.

Í sameinaðri greiningu á þremur klínískum samanburðarrannsóknunum með lyfleysu með Lokelma hjá sjúklingum sem ekki eru í himnuskilun kom versnandi hjartabilun fram hjá sumum sjúklingum sem voru með hjartabilun fyrir og var tíðnin 13,6% (30/220) fyrir Lokelma og 5,7% (12/209) fyrir lyfleysu. Flest tilvikin gengu til baka eftir viðeigandi klínískra meðferða án þess að notkun Lokelma væri hætt (sjá kafla 4.4).

Tafla með aukaverkunum

Öryggi Lokelma var metið í klínískum rannsóknunum með 1.760 sjúklingum þar af voru 507 sjúklingar útsettir í eitt ár.

Aukaverkanirnar sem komu fram í klínískum samanburðarrannsóknunum og tilkynningum eftir markaðssetningu eru sýndar í töflu 1. Aukaverkanirnar sem taldar eru upp hér fyrir neðan eru flokkaðar eftir tíðni og líffærakerfum. Tíðni aukaverkana var skilgreind á eftirfarandi hátt: Mjög algengar ($\geq 1/10$); Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 1. Aukaverkanir í klínískum rannsóknunum og tilkynningum eftir markaðssetningu

Líffærakerfi	Mjög algengar	Algengar
Efnaskipti og næring		Blóðkalíumlækkun
Meltingarfæri		Hægðatregða
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		Tilvik sem tengjast bjúg
Hjarta	Versnun á hjartabilun sem þegar er til staðar	

Lýsing á völdum aukaverkunum

Blóðkalíumlækkun

Í klínískum rannsóknunum kom blóðkalíumlækkun þar sem kalíumgildi í sermi var innan við 3,5 mmól/l fram hjá 4,1% sjúklinga og gekk til baka þegar skömmtum var breytt eða notkun Lokelma var hætt.

Aukaverkanir sem tengjast bjúg

Greint var frá aukaverkunum sem tengjast bjúg, m.a. vökvasöfnun, útbreiddum bjúg, vökvaofgnótt, staðbundnum bjúg, bjúg, bjúg á útlimum og þrota á útlimum, hjá 5,7% sjúklinga sem fengu Lokelma. Aukaverkanirnar komu eingöngu fram í viðhaldsfasa og komu oftast fram hjá sjúklingum sem fengu meðferð með 15 g. Stjórn náðist á aukaverkununum hjá allt að 53% með því að hefja þvagræsimeðferð eða aðlaga skammt þvagræsilyfs; ekki þurfti að meðhöndla þá sem eftir voru.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Ofskömmun natríum zirconium cyclosilicats getur valdið blóðkalíumlækkun. Athuga skal kalíum í sermi og gefa kalíumuppbót eftir þörfum.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Öll önnur lyf til lækninga, Lyf við blóðkalíumhækkun og blóðfosfathækkun, ATC-flokkur: V03AE10

Verkunarháttur

Natríum zirconium cyclosilicat er ólífrænt duft, sem er ekki fjölliða og frásogast ekki, með jafna örholuuppbyggingu (micropore structure) sem grípur helst kalíum í skiptum fyrir katjónir vetnis og natríums. Natríum zirconium cyclosilicat hefur *in vitro* mikla sértæka sækni í kalíumjónir, jafnvel þótt aðrar katjónir séu til staðar, svo sem kalsíum og magnesíum. Natríum zirconium cyclosilicat grípur kalíum í öllum meltingarveginum og dregur úr þéttni óbundins kalíums í holrými meltingarvegna og minnkar þannig kalíummagn í sermi og eykur útskilnað kalíums með hægðum og vinnur á blóðkalíumhækkun.

Lyfhrif

Natríum zirconium cyclosilicat byrjar að minnka þéttni kalíums í sermi strax 1 klst. eftir inntöku og eðlilegt kalíumgildi næst yfirleitt á 24 til 48 klst. Natríum zirconium cyclosilicat hefur hvorki áhrif á sermiþéttni kalsíums og magnesíums né útskilnað natríums með þvagi. Náð samband er á milli upphafsmagns kalíums í sermi og umfang verkunar, kalíum í sermi lækkar meira hjá sjúklingum með hátt upphafsgildi kalíums í sermi. Minnkaður kalíumútskilnaður verður í þvagi sem er afleiðing minnkaðrar kalíumþéttni í sermi. Í rannsókn hjá heilbrigðum þátttakendum sem fengu 5 g eða 10 g af Lokelma einu sinni á sólarhring í fjóra daga kom fram skammtaháð minnkun á þéttni kalíums í sermi, og heildarútskilnaði kalíums með þvagi fylgdi meðalaukning á útskilnaði kalíums með hægðum. Ekki kom fram tölfræðilega marktæk breyting á útskilnaði natríums með þvagi.

Engar rannsóknir voru gerðar til að kanna lyfhrif þegar natríum zirconium cyclosilicat er tekið með mat eða án.

Einnig hefur verið sýnt fram á að natríum zirconium cyclosilicat binst ammóníum *in vitro* og *in vivo* og fjarlægir ammóníum þar með og eykur bíkarbónat í sermi. Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Lokelma kom fram aukning á bíkarbónati sem nam 1,1 mmól/l við gjöf 5 g einu sinni á sólarhring, 2,3 mmól/l við gjöf 10 g einu sinni á sólarhring og 2,6 mmól/l við gjöf 15 g einu sinni á sólarhring, samanborið við meðalaukningu sem nam 0,6 mmól/l hjá þeim sem fengu lyfleysu. Í aðstæðum þar sem öðrum þáttum sem hafa áhrif á á renin og aldosteron var ekki stjórnað, sýndi Lokelma fram á breytingu á meðalgildi aldosterons í sermi (á bilinu: -30% til -31%) óháð skammti, samanborið við lyfleysuhópin (+14%). Engin viðvarandi áhrif á slagbils- eða þanbilsþrýsting komu fram.

Auk þess kom fram meðallækkun á þvagefni í blóði (BUN) hjá hópnum sem fékk 5 g (1,1 mg/dl) og 10 g (2,0 mg/dl) þrisvar sinnum á sólarhring samanborið við minniháttar meðalaukningu hjá lyfleysuhópnum (0,8 mg/dl) og hópnum sem fékk lítinn skammt af natríum zirconium cyclosilicati (0,3 mg/dl).

Verkun og öryggi

Sýnt hefur verið fram á kalíumlækkandi áhrif Lokelma í þremur slembuðum tvíblindum samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá sjúklingum með blóðkalíumhækkun. Í öllum þremur rannsóknum voru upphafsáhrif Lokelma í að leiðrétta blóðkalíumhækkun á 48 klst. tímabili könnuð og í tveimur rannsóknum var einnig kannað hvenær viðhaldsáhrifum eðlilegra kalíumgilda væri náð. Í viðhaldsrannsóknum voru sjúklingar með langvinnan nýrnasjúkdóm (58%), hjartabilun (10%), sykursýki (62%) og á meðferð með RAAS-hemlum (68%). Auk þess var langtímaöryggi Lokelma rannsakað í tveimur opnum viðhaldsrannsóknum. Þessar fimm rannsóknir tóku til 1.760 sjúklinga sem fengu Lokelma; 507 voru útsettir í a.m.k. 360 daga. Að auki var verkun og öryggi Lokelma rannsakað í tvíblindri, samanburðarrannsókn með lyfleysu, með 196 sjúklingum með blóðkalíumhækkun í langvarandi skilun, sem fengu skammta af Lokelma í 8 vikur. Í rannsóknunum lækkaði Lokelma

blóðkalíum og viðhélt eðlilegu gildi kalíums í sermi, óháð undirliggjandi ástæðu blóðkalíumhækkunar, aldri, kyni, kynþætti, öðrum sjúkdómum eða samhliða notkun á RAAS-hemlum. Engar takmarkanir voru á mataræði; sjúklingum var sagt að halda neysluvenjum áfram án sérstakra breytinga.

Rannsókn 1

Tveggja fasa samanburðarrannsókn með lyfleysu á notkun til leiðréttingar og viðhaldsnotkun

Tvíblind, slembuð klínísk samanburðarrannsókn með lyfleysu í tveimur hlutum með 753 sjúklingum (meðalaldur 66 ár, á bilinu 22 til 93 ár) með blóðkalíumhækkun (5 til $\leq 6,5$ mmól/l, meðalgildi kalíums við upphaf 5,3 mmól/l), meðtaldir sjúklingar með langvinnan nýrnasjúkdóm, hjartabilun, sykursýki og sjúklingar sem fengu meðferð með RAAS-hemlum.

Meðan á leiðréttingarfasa stóð var sjúklingum slembiraðað og fengu Lokelma (1,25 g; 2,5 g; 5 g eða 10 g) eða lyfleysu, gefið þrisvar á sólarhring í 48 klst. í upphafi (tafla 2).

Tafla 2. Leiðréttingarfasi (rannsókn 1): Hlutfall þátttakenda með eðlilegt blóðkalíum eftir 48 klst. með Lokelma

	Lyfleysa	Skammtur Lokelma (þrisvar sinnum á sólarhring)			
		1,25 g	2,5 g	5 g	10 g
N	158	154	141	157	143
Kalíum í sermi við upphaf, mmól/l	5,3	5,4	5,4	5,3	5,3
Eðlilegt blóðkalíum eftir 48 klst., %	48	51	68	78	86
p-gildi samanborið við lyfleysu		NS	<0,001	<0,001	<0,001

NS: ekki marktækt

Lokelma 10 g þrisvar sinnum á sólarhring lækkaði kalíum í sermi um 0,7 mmól/l eftir 48 klst. ($p < 0,001$ samanborið við lyfleysu); tölfræðilega marktæk 14% kalíumlækkun kom fram 1 klst. eftir fyrsta skammt. Sjúklingar sem höfðu hærri gildi kalíums í upphafi sýndu meiri svörun við Lokelma. Hjá sjúklingum með kalíumgildi yfir 5,5 mmól/l (meðalupphafsgildi 5,8 mmól/l) fyrir meðferð sást meðallækkun sem nam 1,1 mmól/l eftir 48 klst. en hjá þeim sem fyrir meðferð voru með kalíumgildi 5,3 mmól/l eða lægra var meðallækkun 0,6 mmól/l við stærsta skammt.

Sjúklingum þar sem blóðkalíumgildi urðu eðlileg eftir að hafa fengið Lokelma í leiðréttingarfasanum var slembiraðað að nýju og fengu lyfleysu einu sinni á sólarhring eða Lokelma einu sinni á sólarhring í sama skammti og þeir höfðu fengið þrisvar sinnum á sólarhring í leiðréttingarfasanum (tafla 3).

Tafla 3. Viðhaldstímabil (12 dagar, rannsókn 1): Meðalfjöldi daga með eðlilegu blóðkalíumgildi

Skammtur Lokelma í leiðréttingarfasanum	Meðferð á viðhaldstímabili (einu sinni á sólarhring)				
	Lyfleysa		Lokelma		P-gildi miðað við lyfleysu
	n	Dagar	n	Dagar	
1,25 g þrisvar sinnum á sólarhring	41	7,6	49	7,2	NS
2,5 g þrisvar sinnum á sólarhring	46	6,2	54	8,6	0,008
5 g þrisvar sinnum á sólarhring	68	6,0	64	9,0	0,001
10 g þrisvar sinnum á sólarhring	61	8,2	63	10,2	0,005

NS: ekki marktækt

Við lok viðhaldstímabils, þegar Lokelma var ekki gefið lengur, hafði meðalgildi kalíums hækkað og var nálægt upphafsgildum.

Rannsókn 2

Fjölfasa samanburðarrannsókn með lyfleysu á viðhaldsmeðferð með opnum viðbótarfasa

Í leiðréttingarfasa rannsóknarinnar fengu 258 sjúklingar með blóðkalíumhækkun (meðalupphafsgildi 5,6, á bilinu 4,1 - 7,2 mmól/l) 10 g af Lokelma þrisvar sinnum á sólarhring í 48 klst. Kalíumlækkun kom fram 1 klukkustund eftir fyrsta 10 g skammtinn af Lokelma. Miðgildi þar til eðlilegt gildi blóðkalíums kom fram var 2,2 klst. og 66% sjúklinganna náðu eðlilegu blóðkalíumgildi eftir 24 klst. og 88% eftir 48 klst. Svörun var meiri hjá sjúklingum með alvarlegri blóðkalíumhækkun; kalíum í sermi féll um 0,8; 1,2 og 1,5 mmól/l hjá sjúklingum með kalíumgildi við upphaf sem nam <5,5; 5,5-5,9 og ≥6 mmól/l, talið í sömu röð.

Sjúklingum sem náðu eðlilegu blóðkalíumgildi (kalíumgildi á bilinu 3,5 til 5 mmól/l) var slembiraðað á tvíblindan hátt og fengu einn af þremur skömmtum af Lokelma [5 g (n=45); 10 g (n=51) eða 15 g (n=56)] eða lyfleysu (n=85), gefið einu sinni á sólarhring í 28 daga (tvíblindi, slembaði fasinn þegar meðferð var hætt).

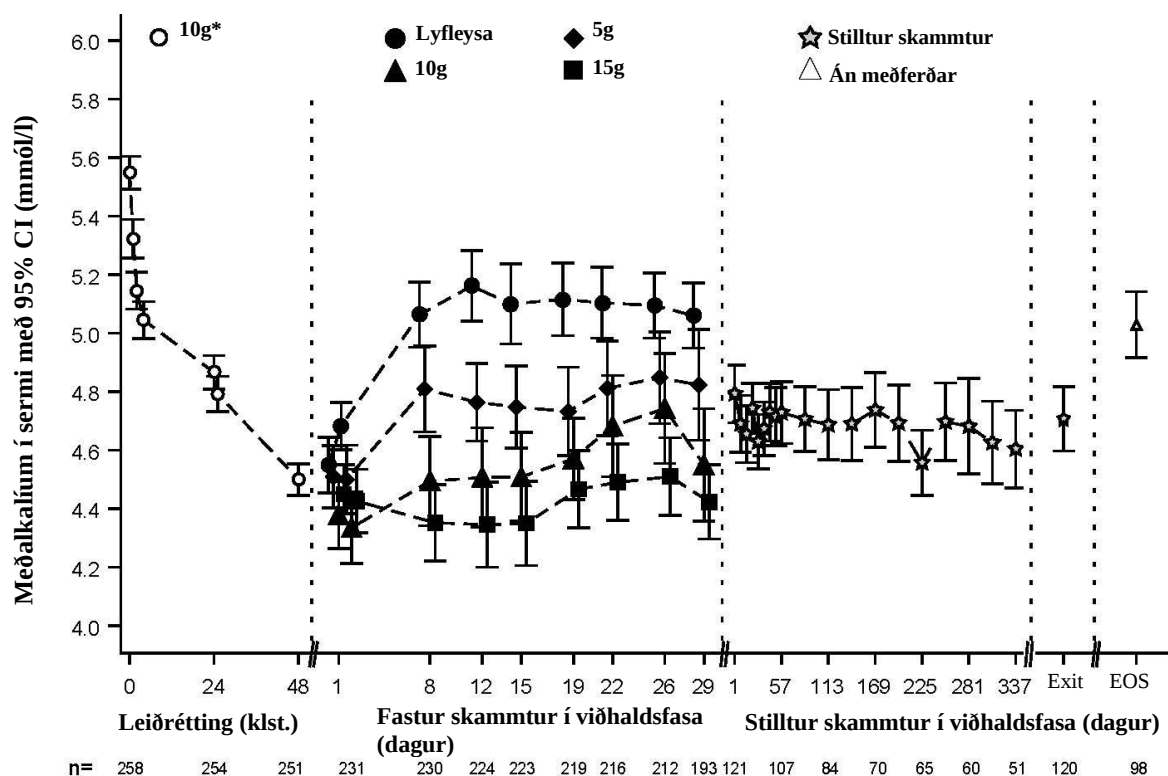
Sá hluti þátttakenda sem var með meðalgildi kalíums í sermi < 5,1 mmól/l frá rannsóknardögum 8 til 29 (þriggja vikna tímabil) og fékk 5 g, 10 g og 15 g af Lokelma einu sinni á dag var stærri (80%, 90% og 94%, talið í sömu röð) samanborið við lyfleysuhópinn (46%). Meðallækkun á kalíum í sermi var 0,77 mmól/l, 1,10 mmól/l, 1,19 mmól/l og 0,44 mmól/l, talið í sömu röð, og hlutfall þátttakenda sem eðlilegt kalíumgildi hélst hjá var 71% hjá þeim sem fengu 5 g, 76% hjá þeim sem fengu 10 g, 85% hjá þeim sem fengu 15 g af Lokelma einu sinni á dag og 48% hjá þeim sem fengu lyfleysu.

Niðurstöður úr viðhaldstímabili þar sem skammtar Lokelma voru stilltir (opinn hluti): 123 sjúklingar tóku þátt í 11 mánaða opnum fasa. Hjá 88% var meðalgildi kalíums í sermi < 5,1 mmól/l, meðalgildi kalíums í sermi var 4,66 mmól/l og innan við 1% var með kalíumgildi undir 3,5 mmól/l, 77% voru með kalíumgildi á bilinu 3,5 og 5,1 mmól/l og 93% voru með kalíumgildi á bilinu 3,5 og 5,5 mmól/l, óháð öðrum þáttum sem geta haft áhrif á kalíum í sermi. Meðferð var hætt við lok rannsóknarinnar (dagur 365).

Kaplan-Meier mat á tíma fram að bakslagi í viðhaldsfasa sýndi að tími fram að bakslagi er skammtaháður þar sem miðgildistími fyrir 5 g skammt var á bilinu 4 til 21 dagar, háð upphafsgildi kalíums í sermi. Fylgjast á reglulega með kalíum í sermi og skammt Lokelma á að stilla eins og lýst er í kafla 4.2.

Mynd 1 sýnir meðalkalíum í sermi á leiðréttingar- og viðhaldstímabili rannsóknarinnar.

Mynd 1. Leiðréttingar- og viðhaldstímabil (rannsókn 2): Meðalkalíum í sermi á tíma með 95% CI



Exit=síðasta heimsókn innan 1 dags frá síðasta skammti, EOS=Lok rannsóknar (7 dagar +/- 1 dagur eftir síðasta skammt)

*Gefið þrisvar á dag

Rannsókn 3

Rannsókn hjá sjúklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm, með blóðkalíumhækkun

Rannsóknin var tvíblind samanburðarrannsókn með lyfleysu og skammtaaukningu hjá 90 sjúklingum (60 sjúklingar fengu Lokelma; 30 í samanburðarhópi) með grunngildi eGFR á bilinu 30-60 ml/mín./1,73 m² og blóðkalíumhækkun (kalíum í sermi við upphaf 5,2 mmól/l, á bilinu 4,6 - 6,0 mmól/l). Sjúklingum var slembiraðað og fengu stigvaxandi skammta af Lokelma (0,3 g, 3 g og 10 g) eða lyfleysu, gefið þrisvar sinnum á sólarhring með máltíð í tvo til fjóra daga. Aðalendapunkturinn var hlutfall breytinga á kalíum í sermi frá upphafsgildi yfir 2 upphafsdaga meðferðarinnar. Rannsóknin náði aðalendapunkti verkunar við 3 g og 10 g skammta Lokelma samanborið við lyfleysu. Skammtar Lokelma sem námu 10 g og 3 g leiddu til meðalhámarks-lækkunar sem nam 0,92 mmól/l og 0,43 mmól/l, talið í sömu röð. Tuttugu og fjögurra klst. söfnun á þvagi sýndi að Lokelma minnkaði útskilnað kalíums í þvagi frá upphafsgildi um 15,8 mmól/24 klst. samanborið við aukningu með lyfleysu um 8,9 mmól/24 klst. ($p < 0,001$). Útskilnaður natríums var óbreyttur í hlutfalli við lyfleysu (10 g, aukning um 25,4 mmól/24 klst. samanborið við aukningu með lyfleysu um 36,9 mmól/24 klst. (ekki marktækt)).

Rannsókn 4

Tveggja fasa, fjölsetra, fjölskammta opin rannsókn á öryggi og verkun

Langvarandi (allt að 12 mánuðir) áhrif Lokelma voru metin í þessari rannsókn hjá 751 einstaklingi með blóðkalíumhækkun (meðalupphafsgildi 5,59 mmól/l; á bilinu 4,3-7,6 mmól/l). Samhliða kvillar voru m.a. langvinnur nýrnasjúkdómur (65%), sykursýki (64%), hjartabilun (15%) og háþrýstingur (83%). Greint var frá notkun þvagræsilyfja hjá 51% þátttakenda og RAAS-hemla hjá 70% þátttakenda. Í leiðréttingarfasanum voru 10 g af Lokelma gefin þrisvar á sólarhring í að minnsta kosti 24 klst. og í allt að 72 klst. Einstaklingar sem náðu eðlilegu blóðkalíumgildi (3,5-5,0 mmól/l, bæði gildi meðtalin) innan 72 klst. fóru í viðhaldsfasa rannsóknarinnar. Allir einstaklingar í viðhaldsfasanum fengu

Lokelma í upphafsskammtinum 5 g einu sinni á sólarhring sem mátti auka um 5 g í þrepum einu sinni á sólarhring (í að hámarki 15 g einu sinni á sólarhring) eða minnka (í að lágmarki 5 g einu sinni á sólarhring annan hvern dag) samkvæmt skammtastillingarplani (titration regimen).

Eðlilegt blóðkalíumgildi náðist hjá 494/748 (66%), 563/748 (75%) og 583/748 (78%) einstaklingum eftir 24, 48 og 72 klst. skammtagjöf í leiðréttingarfasa og var meðallækkun á kalíum í sermi 0,81 mmól/l, 1,02 mmól/l og 1,10 mmól/l eftir 24 (n=748), 48 (n=104) og 72 (n=28) klst., talið í sömu röð. Eðlilegt blóðkalíumgildi var háð upphafspéttni kalíums, þar sem lækkunin eftir að meðferð hófst með rannsóknarlyfi var mest áberandi hjá einstaklingum með hæstu upphafspéttni kalíums í sermi en hlutfall þeirra sem náði eðlilegu blóðkalíumgildi var jafnframt lægst í þeim hópi. Hjá hundruð tuttugu og sex sjúklingum var upphafsgildi kalíums í sermi $\geq 6,0$ mmól/l (meðalupphafsgildi kalíums 6,28 mmól/l). Hjá þessum einstaklingum var lækkunin að meðaltali 1,37 mmól/l við lok leiðréttingarfasans.

Tafla 4. Leiðréttingarfasa (Rannsókn 4): hlutfall þátttakenda með kalíumbéttni í sermi milli 3,5 og 5,0 mmól/l, bæði gildi meðtalin, eða milli 3,5 og 5,5 mmól/l, bæði gildi meðtalin, eftir rannsóknardegi í leiðréttingarfasa – þýði sem á að meðhöndla

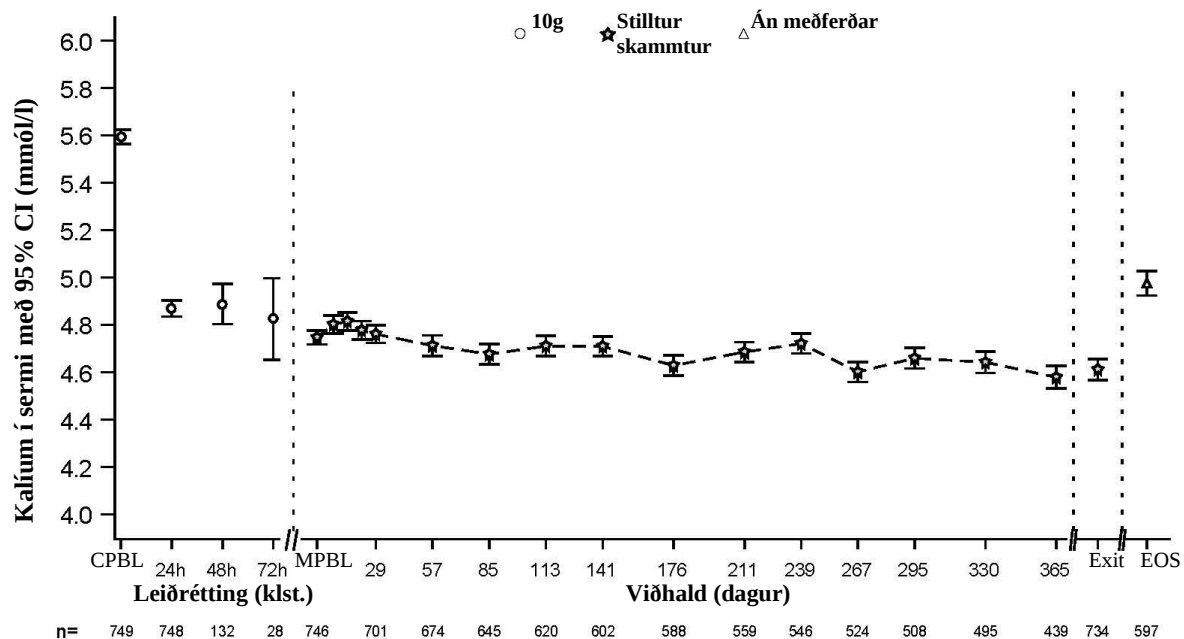
Leiðréttingarfasa (CP)	Lokelma 10 g þrisvar á sólarhring (N=749)					
	Kalíum í sermi 3,5 til 5,0 mmól/l, bæði gildi meðtalin			Kalíum í sermi 3,5 til 5,5 mmól/l, bæði gildi meðtalin		
	n/N	Hlutfall	95% CI	n/N	Hlutfall	95% CI
CP eftir 24 klst.	494/748	0,660	0,625, 0,694	692/748	0,925	0,904, 0,943
CP eftir 48 klst.	563/748	0,753	0,720, 0,783	732/748	0,979	0,965, 0,988
CP eftir 72 klst./CP síðasta	583/748	0,779	0,748, 0,809	738/748	0,987	0,976, 0,994

Athugið: Einn einstaklingur var með gildi eftir skammt sem var mælt meira en 1 degi eftir síðasta skammt. Því mátti einstaklingurinn tilheyra þýði sem átti að meðhöndla (ITT Population) í leiðréttingarfasa; hins vegar var útlökunin útilokaður úr greiningunni.

Eðlilegt blóðkalíumgildi viðhélst meðan sjúklingar fengu lyfið og meðalkalíum í sermi jókst eftir að meðferð var hætt. Hjá þeim sjúklingum sem tóku RAAS-hemla við upphaf rannsóknar hættu 89% ekki á meðferð með RAAS-hemli, 74% gátu haldið sama skammti í viðhaldsfasanum og hjá þeim sem tóku ekki RAAS-hemla við upphaf rannsóknar gátu 14% hafið þannig meðferð. Meðan á viðhaldsfasa stóð viðhéldu 75,6% einstaklinga eðlilegu blóðkalíumgildi, þrátt fyrir notkun RAAS-hemla.

Mynd 2 sýnir meðalkalíum í sermi í leiðréttingar- og viðhaldsfasa rannsóknarinnar.

Mynd 2: Leiðréttingar- og viðhaldsfasi í 12-mánaða opinni rannsókn (Rannsókn 4) – meðalkalíum í sermi yfir tíma með 95% CI



CPBL=Upphaf leiðréttingarfasa, MPBL=Upphaf viðhaldsfasa

Exit=síðasta heimsókn innan 1 dags frá síðasta skammti, EOS=Lok rannsóknar (7 dagar +/- 1 dagur eftir síðasta skammti)

Rannsókn 5

Slembuð, tvíblind samburðarrannsókn með lyfleysu hjá sjúklingum í langvarandi skilun

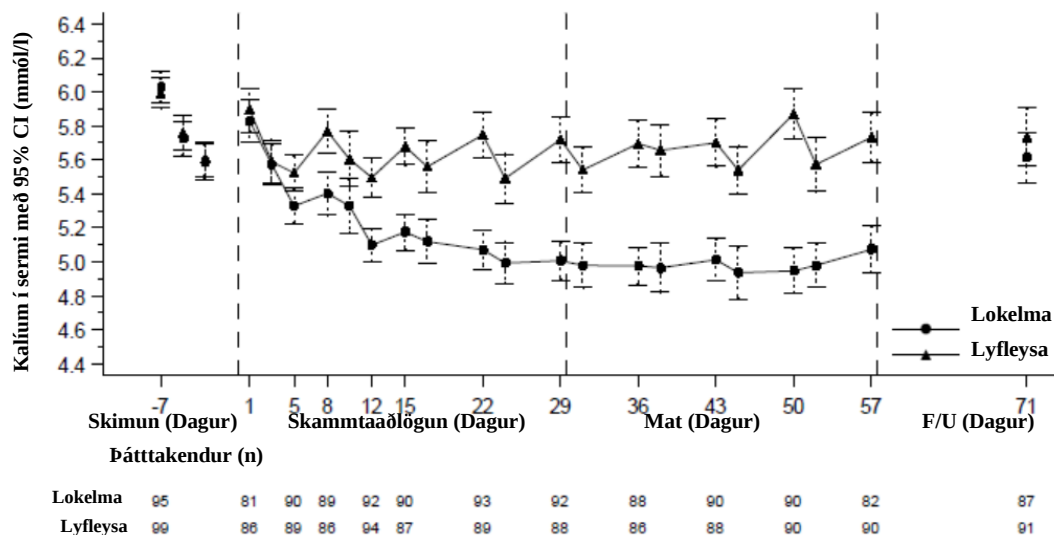
Í rannsókninni var 196 sjúklingum (meðalaldur 58 ár, á bilinu 20 til 86 ár) með nýrnasjúkdóm á lokastigi sem höfðu verið í reglulegri skilun í að minnsta kosti 3 mánuði og höfðu viðvarandi blóðkalíumhækkun rétt fyrir skilun, slembiraðað og fengu annaðhvort Lokelma 5 g eða lyfleysu einu sinni á sólarhring þá daga sem þeir fóru ekki í skilun. Við slembiröðun var meðalgildi kalíums í sermi 5,8 mmól/l (á bilinu 4,2-7,3 mmól/l) í Lokelma hópnum og 5,9 mmól/l (á bilinu 4,2-7,3 mmól/l) í lyfleysuhópnum. Til að ná kalíumgildi í sermi á bilinu 4,0-5,0 mmól/l rétt fyrir skilun meðan á skammtaaðlögunartímabilinu stóð (fyrstu 4 vikurnar) mátti aðlaga skammtinn vikulega með aukningu um 5 til allt að 15 g einu sinni á sólarhring byggt á mælingum á kalíumgildi í sermi rétt fyrir skilun eftir langa tímabilið milli þess sem sjúklingar fara í skilun (LIDI). Skammtinum við lok skammtaaðlögunartímabilsins var viðhaldið á 4 vikna matstímabilinu sem fylgdi í kjölfarið. Við lok skammtaaðlögunartímabilsins fengu 37% sjúklinga Lokelma 5 g, 43% sjúklinga fengu Lokelma 10 g og 19 sjúklinga fengu Lokelma 15 g. Hlutfall þeirra sem svaraði, skilgreint sem þeir einstaklingar sem viðhéldu kalíumgildi í sermi rétt fyrir skilun á bilinu 4,0 og 5,0 mmól/l í að minnsta kosti 3 af 4 skiptum í skilun eftir LIDI og fengu ekki bráðameðferð (rescue therapy) meðan á matstímabili stóð, var 41% í Lokelma hópnum og 1% í lyfleysuhópnum ($p < 0,001$) (sjá mynd 3).

Í eftirágreiningum var fjöldi skipta sem sjúklingar voru með kalíumgildi í sermi milli 4,0 og 5,0 mmól/l eftir LIDI meðan á matstímabilinu stóð, hærri í Lokelma hópnum. 24% sjúklinga voru á þessu bili í öll 4 skiptin í Lokelma hópnum og enginn í lyfleysuhópnum. Eftirágreiningin sýndi að hlutfall sjúklinga sem viðhélt kalíumgildi í sermi á bilinu 3,5 til 5,5 mmól/l í að minnsta kosti 3 af 4 skiptum í skilun eftir LIDI meðan á matstímabilinu stóð var 70% í Lokelma hópnum og 21% í lyfleysuhópnum.

Við lok meðferðar var kalíumgildi í sermi eftir skilun að meðaltali 3,6 mmól/l (á bilinu 2,6-5,7 mmól/l) í Lokelma hópnum og 3,9 mmól/l (á bilinu 2,2-7,3 mmól/l) í lyfleysuhópnum. Enginn munur var á þyngdaraukningu milli skilana (interdialytic weight gain, IDWG) í Lokelma og

lyfleysuhópunum. IDWG var skilgreint sem þýngd rétt fyrir skilun mínus þýngd eftir skilun við síðustu skilun og var mæld eftir LIDI.

Mynd 3: Meðalkalíumgildi í sermi rétt fyrir skilun yfir tíma hjá sjúklingum í langvarandi skilun



F/U- eftirfylgnitímabil

Vikmörkin sem sýnd eru samsvara 95% öryggisbili.

n = Fjöldi sjúklinga sem vantar ekki mælingar á kalíum í hverri heimsókn fyrir sig.

Rannsókn 6 - PRIORITIZE HF

Slembuð, tvíblind samanburðarrannsókn með lyfleysu var gerð til þess að meta hvort meðferðaráætlun með Lokelma myndi heimila að skammtar RAAS-hemla (hemill á renín-angiótensín-aldósterónkerfið) væru auknir í marksskammta á 3 mánuðum borið saman við lyfleysu hjá sjúklingum með hjartabilun og blóðkalíumhækkun eða sem eru í mikilli hættu á blóðkalíumhækkun. Aðalendapunktur rannsóknarinnar var hlutfall þátttakenda í eftirfarandi 4 flokkum eftir 3 mánuði: Enginn ACE-hemill/ARB (angiótensín II viðtakahemill)/ARNI (angiótensín II viðtakahemill)/neprilysin-hemill) eða í minni skammti en marksskammti og enginn aldósterón-blokki (MRA); ACE-hemill/ARB/ARNI í marksskammti og enginn aldósterón-blokki; aldósterón-blokki í minni skammti en marksskammti; aldósterón-blokki í marksskammti.

Sjúklingar með hjartabilun í NYHA (New York Heart Association) flokki II-IV með útfallsbrot vinstri slegils $\leq 40\%$, áætlaðan gaukulsíunarhraða (eGFR) 20-59 ml/mín./1,73 m² og kalíum í sermi 4,0-5,5mmól/l var slembiraðað og fengu Lokelma eða lyfleysu (1:1) í 3 mánuði. Hvatt var til skammtaaukningar RAAS-hemla samkvæmt ráðlögðum skammtaleiðbeiningum en það var ekki skylda og skammtar Lokelma eða lyfleysu voru stilltir samhliða til að koma í veg fyrir blóðkalíumhækkun.

Rannsókninni var hætt fyrir tímann vegna Covid-19 faraldursins, vegna áskorana í tengslum við þátttöku í rannsóknina og erfiðleika við að tryggja fullnægjandi eftirlit með öryggi þegar sjúklingar gátu ekki mætt í rannsóknina eða í eftirlit fyrir rannsóknargildi. Þetta varð til þess að 182 sjúklingum var slembiraðað í stað 280 sjúklinga eins og fyrirhugað var. Ótímabær lok rannsóknarinnar útiloka að hægt sé að draga afgerandi ályktanir um aðalniðurstöður verkunar og aðrar niðurstöður verkunar.

Rannsókn 7 - REALIZE-K

Fjórða stigs framskyggn, tvíblind, slembuð fráhvarfsrannsókn var gerð til að ákvarða verkun og öryggi Lokelma við að hámarka meðferð með aldósterón-blokka hjá sjúklingum með hjartabilun og minnkað

útfallsbrot. Aðalendapunktur var ákjósanlegasta svörunin, skilgreind sem kalíumgildi í sermi innan eðlilegra marka (3,5-5,0 mmól/l) með spironolacton skammti ≥ 25 mg/dag án þess að bráðameðferð væri nauðsynleg vegna blóðkalíumhækkunar.

Í rannsókninni voru fullorðnir með staðfesta greiningu á hjartabilun í ≥ 3 mánuði, útfallsbrot vinstri slegils $\leq 40\%$ með einkennum samkvæmt NYHA í flokki II-IV sem fengu meðferð með ACE-hemli/ARB/ARNI og beta-blokka (nema notkunin væri frábending) í stöðugum skammti í ≥ 4 vikur. Þátttaka var leyfð þeim sem höfðu ekki fengið aldósterón-blokka og þeim sem fengu spironolacton eða eplerenon < 25 mg einu sinni á dag.

Sjúklingar voru skimaðir og tóku þátt í opnum undirbúningsfasa með tveimur hópum. Í hópi 1 voru sjúklingar með vísbendingar um ríkjandi blóðkalíumhækkun (skilgreint sem kalíum í sermi 5,1-5,9 mmól/l) og eGFR ≥ 30 ml/mín./1,73 m². Sjúklingar í þessum hópi fengu Lokelma til að leiðrétta kalíumgildi í eðlileg gildi, síðan var meðferð með spironolacton hafin eða skammtar auknir samkvæmt rannsóknaráætlun. Í hópi 2 voru sjúklingar í mikilli hættu á blóðkalíumhækkun (skilgreint sem annaðhvort saga um kalíum í sermi $> 5,0$ mmól/l á undangengnum 36 mánuðum og eGFR ≥ 30 ml/mín./1,73 m² EÐA kalíum í sermi 4,5-5,0 mmól/l og eGFR 30-60 ml/mín./1,73 m² EÐA kalíum í sermi 4,5-5,0 mmól/l og aldur > 75 ár). Hjá þessum sjúklingum var meðferð með spironolactoni hafin eða skammtar auknir í átt að marksskammti. Hjá þeim sem urðu fyrir blóðkalíumhækkun fengu Lokelma til að leiðrétta kalíumgildi niður í eðlileg gildi, en þeir sem ekki fengu blóðkalíumhækkun innan 4 vikna hættu í rannsókninni.

Í rannsókninni varð notkun Lokelma til þess að ákjósanleg svörun kom oftast fram sem aðalendapunktur samanborið við lyfleysu (OR 4,45 [95% CI 2,89-6,86], $p < 0,001$, áætlað hlutfall 71% samanborið við 36%). Þessar niðurstöður voru í samræmi við það þegar sjúklingar fengu 15 g af Lokelma við slembiröðun og voru útilokaðir frá greiningunni. Lokelma bætti einnig aukaendapunkta samanborið við lyfleysu: eðlilegt blóðkalíumgildi við slembaðan skammt af spironolactoni og án bráðameðferðar vegna blóðkalíumhækkunar (OR 4,58 [95% CI 2,78-7,55], $p < 0,001$; áætlað hlutfall 58% samanborið við 23%); skammtur spironolactons verður ≥ 25 mg/dag (OR 4,33 [95% CI 2,50-7,52], $p < 0,001$; áætlað hlutfall 81% samanborið við 50%); tími fram að fyrsta tilviki blóðkalíumhækkunar (K^+ í sermi $> 5,0$ mmól/l) (hættuhlutfall 0,51 [95% CI 0,37-0,71], $p < 0,001$) og tími fram að fyrsta minnkaða skammti spironolactons eða notkun hætt vegna blóðkalíumhækkunar (hættuhlutfall 0,37 [95% CI 0,17-0,73], $p = 0,006$).

Rannsókn 8 - STABILIZE-CKD

Þriðja stigs slembuð, tvíblind, samanburðarfráhrvarfsrannsókn með lyfleysu og samhliða hópum var gerð til að meta hvort Lokelma sem viðbót við meðferð með ACE-hemli/ARB, hefur yfirburði fram yfir lyfleysu við að hægja á versnun langvinnis nýrnasjúkdóms hjá sjúklingum með blóðkalíumhækkun eða í hættu á blóðkalíumhækkun. Samhliða aðalendapunktur var heildarbreyting á eGFR yfir tíma (eGFR total slope) (frá slembiröðun til loka rannsóknar) og langtímabreyting á eGFR yfir tíma (eGFR chronic slope) (frá því 12 vikum frá slembiröðun til loka rannsóknar).

Í rannsókninni voru sjúklingar með eGFR 25-59 ml/mín./1,73 m², hlutfall albúmíns og kreatíníns í þvagi 200-5.000 mg/g og blóðkalíumhækkun (kalíum í sermi [sK⁺] $> 5,0$ til $\leq 6,5$ mmól/l) á fullnægjandi/takmarkaðri meðferð með ACE-hemli/ARB eða eðlileg blóðkalíumgildi á takmarkaðri meðferð með ACE-hemli/ARB. Sjúklingar með blóðfylluhjartabilun í NYHA flokki III til IV við skimun eða fyrri sögu um verulega hjartabilun eða hjartabilun með einkennum voru útilokaðir frá rannsókninni.

Rannsóknin fól í sér skimunarfasa, upphafsfasa (með allt að 72 klst. opnum Lokelma fasa fyrir þátttakendur til að viðhalda eða ná eðlilegu blóðkalíumgildi), 3 mánaða undirbúningsfasi (þar sem gert var ráð fyrir að skammtar lisinoprils eða valsartans væru auknir að hámarksskammti sem þoldist í opnum hluta kalíummeðferðar með Lokelma), upphaflega áformaður 24 mánaða, slembaður, blindaður viðhaldsfasi (1:1 blindað Lokelma eða samsvarandi lyfleysa, og skammtar stilltir fyrir lisinopril eða valsartan og Lokelma/lyfleysu, og lagt mat á verkun og öryggi), og eftirfylgniheimsókn.

Bundinn var endir á rannsóknina snemma vegna áskorana í sambandi við þátttöku, sem leiddi til minni úrtaksstærðar sem var 760 slembaðir sjúklingar í stað áformaðra 1.360 sjúklinga, og styttri eftirfylgni eftir slembiröðun (miðgildi ~8 - 9 mánuðir í stað áformaðra 24 mánaða). Þetta útilokar ályktun um hallatölu eGFR og alvarleg skaðleg áhrif á nýru.

Í sameinaðri greiningu á klínískum rannsóknum á Lokelma með samanburðarhópi við lyfleysu hjá sjúklingum sem ekki voru í himnuskilun (PRIORITIZE-HF, REALIZE-K, STABILIZE-CKD) upplifðu fleiri sjúklingar sem þegar voru með hjartabilun versnun hjartabilunar á Lokelma samanborið við þá sem fengu lyfleysu (sjá kafla 4.8).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Lokelma hjá einum eða fleiri undirhópum barna með blóðkalíumhækkun (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Natríum zirconium cyclosilicat er ólífrænt, óleysanlegt samband sem umbrotar ekki fyrir tilstilli ensíma. Auk þess hafa klínískar rannsóknir sýnt fram á að það frásogast ekki. Magnjafnvægisrannsókn (mass-balance study) hjá rottum *in vivo* sýndi að natríum zirconium cyclosilicat greindist í hægðum og engar vísbendingar voru um altækt frásog. Vegna þessara þátta og að efnið er óleysanlegt hafa engar *in vivo* og *in vitro* rannsóknir verið gerðar til að kanna áhrif þess á cytókróm P450 (CYP450) ensím eða virkni efnaferja.

Brotthvarf

Brotthvarf natríum zirconium cyclosilicats er með hægðum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaefni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun og þroska,

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Engin

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við

6.3 Geymsluþol

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

5 eða 10 g af dufti í skammtapokum úr PET/ál/LLDPE eða PET/LDPE/ál/EAA/LLDPE lagskiptri þynnu

Pakkningastærðir: 3, 30 eða fjölpakkning með 90 (3 pakkningar með 30) skammtapokum

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

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. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 22. mars 2018
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 15. febrúar 2023

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Svíþjóð

AstraZeneca AB
Karlebyhusentren Astraallen,
SE-152 57 Södertälje
Svíþjóð

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Lyfið er lyfseðilsskylt.

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c (7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA****1. HEITI LYFS**

Lokelma 5 g mixtúruduft, dreifa
natríum zirconium cyclosilicat

2. VIRK(T) EFNI

Hver skammtapoki inniheldur 5 g natríum zirconium cyclosilicat.
Inniheldur mikið natríum – sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Mixtúruduft, dreifa.
3 skammtapokar
30 skammtapokar

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ. EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

PET/ál/LLDPE skammtapokar
EU/1/17/1173/001 3 skammtapokar
EU/1/17/1173/002 30 skammtapokar

PET/LDPE/ál/EAA/LLDPE skammtapokar
EU/1/17/1173/007 3 skammtapokar
EU/1/17/1173/009 30 skammtapokar

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

lokelma 5 g

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA FYRIR SKAMMTAPOKA FJÖLPAKKNINGU – MEÐ BLUE BOX****1. HEITI LYFS**

Lokelma 5 g mixtúruðuft, dreifa
natríum zirconium cyclosilicat

2. VIRK(T) EFNI

Hver skammtapoki inniheldur 5 g natríum zirconium cyclosilicat.
Inniheldur mikið natríum – sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Mixtúruðuft, dreifa.

Fjölpakkning: 90 (3 pakkningar með 30)skammtapokar

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ. EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/17/1173/013 Fjölpakkning: 90 (3 pakkningar með 30) skammtapokar

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

lokelma 5 g

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**INNRI ASKJA FYRIR SKAMMTAPOKA FJÖLPAKKNINGU – MEÐ BLUE BOX****1. HEITI LYFS**

Lokelma 5 g mixtúruðuft, dreifa
natríum zirconium cyclosilicat

2. VIRK(T) EFNI

Hver skammtapoki inniheldur 5 g natríum zirconium cyclosilicat.
Inniheldur mikið natríum – sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Mixtúruðuft, dreifa.

30 skammtapokar. Hluti af fjölpakkningu, má ekki selja sérstaklega.

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ. EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1173/013 Fjölpakkning: 90 (3 pakkningar með 30) skammtapokar

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

lokelma 5 g

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

SKAMMTAPOKI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lokelma 5 g mixtúruðuft, dreifa
natríum zirconium cyclosilicat
Til inntöku

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Opnið með því að klippa þvert yfir.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

Hver skammtapoki inniheldur 5 g.

6. ANNAÐ

AstraZeneca

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA****1. HEITI LYFS**

Lokelma 10 g mixtúruduft, dreifa
natríum zirconium cyclosilicat

2. VIRK(T) EFNI

Hver skammtapoki inniheldur 10 g natríum zirconium cyclosilicat.
Inniheldur mikið natríum – sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

3. HJÁLPAREFNI**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Mixtúruduft, dreifa.
3 skammtapokar
30 skammtapokar

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ. EF MEÐ ÞARF**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

PET/ál/LLDPE skammtapokar
EU/1/17/1173/003 3 skammtapokar
EU/1/17/1173/004 30 skammtapokar

PET/LDPE/ál/EAA/LLDPE skammtapokar
EU/1/17/1173/010 3 skammtapokar
EU/1/17/1173/012 30 skammtapokar

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

lokelma 10 g

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

SKAMMTAPOKI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lokelma 10 g mixtúruft, dreifa
natríum zirconium cyclosilicat
Til inntöku

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Opnið með því að klippa þvert yfir.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

Hver skammtapoki inniheldur 10 g.

6. ANNAÐ

AstraZeneca

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Lokelma 5 g mixtúruðuft, dreifa
Lokelma 10 g mixtúruðuft, dreifa
natríum zirconium cyclosilicat

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Lokelma og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Lokelma
3. Hvernig nota á Lokelma
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Lokelma
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Lokelma og við hverju það er notað

Lokelma inniheldur virka efnið natríum zirconium cyclosilicat.

Lokelma er notað til meðferðar á blóðkalíumhækkun hjá fullorðnum. Blóðkalíumhækkun þýðir að mikið magn af kalíum er í blóði.

Lokelma minnkar of hátt gildi kalíums í líkamanum og stuðlar að því að það haldist í eðlilegu magni. Þegar Lokelma fer í gegnum maga og þarma tengist það kalíum og efnin fara saman út með hægðum og draga þannig úr magni kalíums í líkamanum.

2. Áður en byrjað er að nota Lokelma

Ekki má nota Lokelma

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir virka efninu.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Eftirlit

Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur mæla kalíumgildi í blóði þegar notkun lyfsins hefst:

- Það tryggir að þú fáið réttan skammt. Skammtinn má auka eða minnka háð kalíumgildi í blóði.
- Meðferðina má stöðva ef kalíumgildi í blóði verður of lágt.
- Látið lækinn eða hjúkrunarfræðing vita um lyf sem geta breytt kalíumgildi í blóði, vegna þess að þá þarf hugsanlega að breyta skammti Lokelma. Þetta eru meðal annars þvagræsilyf (lyf sem auka þvagframleiðslu), ACE-hemlar t.d. enalapril, angiotensín viðtakablokkar t.d. valsartan (lyf við háum blóðþrýstingi og hjartasjúkdómum) og renín-hemlar t.d. aliskiren (við háum blóðþrýstingi).

Meðan á meðferð með Lokelma stendur, láttu lækinn eða hjúkrunarfræðing vita ef

- þú ert með leiðsluflun í hjarta (QT bil) vegna þess að Lokelma lækkar kalíummagn í blóði sem getur haft áhrif á boð frá hjarta.
- þú þarft að fara í röntgenmyndatöku, vegna þess að Lokelma getur haft áhrif á túlkun niðurstaðnanna.

- þú færð skyndilegan eða verulegan kviðverk vegna þess að þetta getur verið merki um kvilla sem sést hjá lyfjum sem verka í meltingarveginum.
- þú ert þegar með hjartabilun. Hjá sumum sjúklingum getur lyfið valdið því að hjartabilun versnar. Einkenni versnandi hjartabilunar geta m.a. verið: versnandi mæði, bjúgur í fótleggjum eða ökkul, skyndileg þyngdaraukning. Hafðu strax samband við lækinn ef þú tekur eftir þessum einkennum.

Börn og unglingar

Ekki má gefa börnum og unglingum yngri en 18 ára lyfið. Það er vegna þess að áhrif Lokelma hjá börnum og unglingum eru ekki þekkt.

Notkun annarra lyfja samhliða Lokelma

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Lokelma getur haft áhrif á frásög ákveðinni lyfja í meltingarvegi. Ef þú notar einhver af eftirtöldum lyfjum á að taka þau 2 klst. áður eða eftir töku Lokelma, annars er ekki víst að þau verki á réttan hátt.

- tacrolimus (lyf sem eru notuð til að bæla ónæmiskerfið til að koma í veg fyrir höfnun líffæris eftir ígræðslu)
- ketoconazol, itraconazol og posaconazol (notuð við sveppasýkingum)
- atazanavir, nelfinavir, indinavir, ritonavir, saquinavir, raltegravir, ledipasvir og rilpivirin (notuð við HIV-sýkingu)
- týrósínkínasahemlar t.d. erlotinib, dasatinib og nilotinib (notuð við krabbameini)

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig (eða ef þú ert ekki viss) skaltu ræða við lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing áður en þú tekur þetta lyf.

Meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Ekki nota þetta lyf á meðgöngu vegna þess að engar upplýsingar um notkun á meðgöngu liggja fyrir.

Brjóstgjöf

Ekki er búið við áhrifum á nýbura/ungabörn sem eru á brjósti vegna þess að Lokelma dreifist í óverulegum mæli í blóðrás móður. Konur sem hafa barn á brjósti mega nota Lokelma.

Akstur og notkun véla

Lyfið hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Lokelma inniheldur natríum

Lyfið inniheldur um það bil 400 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverjum 5 g skammti. Þetta jafngildir 20% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna.

Ræddu við lyfjafræðing eða lækinn ef þú þarft Lokelma 5 g eða meira á sólarhring í langan tíma, sérstaklega ef þér hefur verið ráðlagt að fylgja saltskertu (natríumskertu) mataræði.

3. Hvernig nota á Lokelma

Notið lyfið alltaf eins og lækinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Hve mikið á að taka

Byrjunarskammtur – til að lækka hátt kalíumgildi þannig að það verði eðlilegt:

- Ráðlagður skammtur er 10 g tekinn þrisvar sinnum á sólarhring.
- Lyfið verkar eftir einn eða tvo daga.
- Ekki á að nota þennan upphafsskammt lengur en í þrjá daga.

Viðhaldsskammtur – til að viðhalda kalíumgildi innan eðlilegra marka eftir að það hefur lækkað:

- Ráðlagður skammtur er 5 g tekinn einu sinni á sólarhring.
- Læknirinn getur ákveðið að þú þurfir stærri (10 g einu sinni á sólarhring) eða minni skammt (5 g annan hvern dag).
- Ekki á að taka viðhaldsskammt sem er stærri en 10 g einu sinni á sólarhring.

Ef þú ert í blóðskilun:

- Taktu Lokelma eingöngu á þeim dögum sem þú ferð ekki í skilun.
- Ráðlagður upphafsskammtur er 5 g einu sinni á sólarhring.
- Læknirinn gæti ákveðið að þú þurfir meira (allt að 15 g einu sinni á sólarhring).
- Ekki taka meira en 15 g einu sinni á sólarhring.

Taka lyfsins

- Reynið að taka Lokelma á sama tíma dag hvern.
- Lyfið má taka með máltíð eða án.

Hvernig er lyfið tekið

- Opnið skammtapokann/skammtapokana og hellið duftinu í glas með um það bil 45 ml af ókolsýrðu vatni.
- Hrærið vel í og drekkið bragðlausan vökvann strax.
- Duftið leysist ekki upp og vökvinn virðist skýjaður. Duftið sest fljótt á botn glassins. Ef það gerist þarf að hræra aftur og drekka afganginn.
- Ef þarf má skola glasið með litlu magni af vatni og drekka allan vökvann til að taka allt lyfið.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef tekinn er stærri skammtur af lyfinu en á að taka á tafarlaust að hafa samband við lækinn. Þú skalt ekki taka meira af lyfinu fyrr en þú hefur talað við lækinn.

Ef gleymist að nota Lokelma

- Ef skammtur af lyfinu gleymist, skaltu sleppa honum.
- Taktu síðan næsta skammt á venjulegum tíma.
- Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Lokelma

Ekki minnka skammt lyfsins eða hætta að taka það án þess að tala við lækinn sem ávísaði því, þar sem kalíumgildi í blóði getur aftur orðið hátt.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðing vita ef þú finnur fyrir eftirfarandi:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum).

- Versnun á hjartabilun sem þegar er til staðar

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum).

- þú finnur fyrir þreytu, vöðvamáttleysi eða sinadrætti, þetta geta verið merki um að kalíumgildi í blóði sé orðið of lágt. Hafðu strax samband við lækinn ef einkennin verða alvarleg.
- vökvasöfnun í vefjum kemur fram, sem veldur þrota í líkamanum (venjulega á fótum og ökkum).
- hægðatregða.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn, lyfjafræðing eða hjúrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Lokelma

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og skammtapokanum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Lokelma inniheldur

Virka innihaldsefnið er natríum zirconium cyclosilicat.

Lokelma 5 g mixtúruduft, dreifa

Hver skammtapoki inniheldur 5 g af natríum zirconium cyclosilicati.

Lokelma 10 g mixtúruduft, dreifa

Hver skammtapoki inniheldur 10 g af natríum zirconium cyclosilicati.

Engin önnur innihaldsefni eru í lyfinu.

Lýsing á útliti Lokelma og pakkningastærðir

Mixtúruduftið er hvítt til grátt duft. Það kemur í skammtapoka.

Lokelma 5 g mixtúruduft, dreifa

Hver skammtapoki inniheldur 5 g af dufti.

Lokelma 10 g mixtúruduft, dreifa

Hver skammtapoki inniheldur 10 g af dufti.

Skammtapokarnir eru í öskju með 3, 30 eða fjölpakkning með 90 (3 pakkningar með 30) skammtapokum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svíþjóð

Framleiðandi

AstraZeneca AB
Gärtunavägen

SE-152 57 Södertälje
Svíþjóð

AstraZeneca AB
Karlebyhusentren Astraallen,
SE-152 57 Södertälje
Svíþjóð

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.

Sími: +354 535 7000

Tel: +421 2 5737 7777

Italia

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

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>