

## **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Lokelma 5 g proszek do sporządzania zawiesiny doustnej  
Lokelma 10 g proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

## **2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY**

Lokelma 5 g proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

Każda saszetka zawiera 5 g sodu cyrkonu cyklokrzemianu.  
Każda saszetka 5 g zawiera około 400 mg sodu.

Lokelma 10 g proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

Każda saszetka zawiera 10 g sodu cyrkonu cyklokrzemianu.  
Każda saszetka 10 g zawiera około 800 mg sodu.

## **3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA**

Proszek do sporządzania zawiesiny doustnej

Proszek biały do szarego.

## **4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE**

### **4.1 Wskazania do stosowania**

Produkt leczniczy Lokelma jest wskazany do stosowania w leczeniu hiperkaliemii u dorosłych pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.1).

### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

#### Dawkowanie

##### *Faza korygująca*

Zalecana dawka początkowa produktu Lokelma wynosi 10 g, podawane trzy razy na dobę doustnie w postaci zawiesiny wodnej. Po osiągnięciu normokaliemii należy stosować schemat leczenia podtrzymującego (patrz poniżej).

Zwykle normokaliemia jest osiągnięta w czasie od 24 do 48 godzin. Jeżeli u pacjenta nadal występuje hiperkaliemia po upływie 48 godzin leczenia, ten sam schemat leczenia powinien być kontynuowany przez dodatkowe 24 godziny. Jeżeli normokaliemia nie zostanie osiągnięta po 72 godzinach leczenia, należy rozważyć zastosowanie innych opcji terapeutycznych.

##### *Faza podtrzymująca*

Po osiągnięciu normokaliemii należy ustalić najmniejszą skuteczną dawkę produktu Lokelma zapobiegającą nawrotom hiperkaliemii. Zaleca się stosowanie dawki początkowej 5 g raz na dobę, z możliwością stopniowego zwiększenia dawki do 10 g raz na dobę lub zmniejszenie dawki do 5 g co drugi dzień, według potrzeb, w celu utrzymania prawidłowego stężenia potasu w surowicy. W leczeniu podtrzymującym nie należy stosować dawki większej niż 10 g raz na dobę.

Podczas leczenia należy systematycznie dokonywać pomiarów stężenia potasu w surowicy (patrz punkt 4.4).

### Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki przez pacjenta należy go pouczyć, aby kolejną zwykłą dawkę przyjął o zwykłej porze.

### Szczególne populacje

#### *Pacjenci z niewydolnością nerek*

U pacjentów z niewydolnością nerek, którzy nie są poddawani długotrwałej hemodializie nie są wymagane zmiany dawkowania.

U pacjentów poddawanych dializie produkt leczniczy Lokelma należy podawać wyłącznie w dniach bez dializy. Zalecana dawka początkowa to 5 g raz na dobę. Aby osiągnąć normokaliemię (4,0-5,0 mmol/l), dawkę można stopniowo zwiększać lub zmniejszać raz na tydzień w oparciu o stężenie potasu w surowicy oznaczone przed dializą po długim odstępie między zabiegami dializy (ang. *long inter-dialytic interval*, LIDI). Dawkę można dostosowywać w odstępach co jeden tydzień zmieniając jej wielkość o 5 g do maksymalnej wielkości 15 g raz na dobę w dniach bez dializy. W okresie dostosowywania dawki zaleca się monitorowanie stężenia potasu w surowicy co tydzień; po osiągnięciu normokaliemii stężenie potasu należy regularnie monitorować (np. co miesiąc lub częściej, w oparciu o osąd kliniczny uwzględniający zmiany w podaży potasu w diecie lub przyjmowanie leków wpływających na stężenie potasu w surowicy).

#### *Pacjenci z niewydolnością wątroby*

U pacjentów z niewydolnością wątroby nie są wymagane zmiany dawkowania.

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

U pacjentów w podeszłym wieku nie są zalecane specjalne wytyczne dotyczące dawkowania i podawania.

#### *Dzieci i młodzież*

Nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu leczniczego Lokelma u dzieci i młodzieży (< 18 lat). Brak dostępnych danych.

### Sposób podawania

Podanie doustne.

Całą zawartość saszetki (saszetek) należy opróżnić do szklanki zawierającej około 45 ml wody i dobrze wymieszać. Bezsmakowy płyn należy pić, gdy jest jeszcze mętny. Proszek się nie rozpuści. Jeśli proszek opadnie, płyn należy ponownie zamieszać i wypić. W razie potrzeby należy opłukać szklankę dodatkową ilością wody, aby mieć pewność, że cała objętość została przyjęta.

Zawiesinę można przyjmować z posiłkiem lub bez.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną.

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Stężenie potasu w surowicy

Należy monitorować stężenie potasu w surowicy, gdy jest to klinicznie wskazane, w tym gdy dokonywane są jakiegokolwiek zmiany stosowanych produktów leczniczych, które mają wpływ na

stężenie potasu w surowicy (np. inhibitory układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) lub leki moczopędne), oraz po zmianie dawkowania produktu leczniczego Lokelma.

Częstość wykonywania pomiarów zależy od rozmaitych czynników, w tym od innych stosowanych leków, progresji przewlekłej choroby nerek oraz podaży potasu w diecie.

#### Hipokaliemia

Może wystąpić hipokaliemia (patrz punkt 4.8). W takich przypadkach, w celu zapobiegania umiarkowanej do ciężkiej hipokaliemii, konieczne może być dostosowanie dawki zgodnie z opisem dawkowania w leczeniu podtrzymującym. U pacjentów z ciężką hipokaliemią, należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego Lokelma i poddać pacjenta ponownej ocenie.

#### Wydłużenie odstępu QT

Podczas wyrównywania hiperkaliemii, jako fizjologiczny wynik spadku stężenia potasu w surowicy może być obserwowane wydłużenie odstępu QT.

#### Ryzyko interakcji z promieniowaniem rentgenowskim

Sodu cyrkonu cyklokrzemian może być nieprzezierny dla promieniowania rentgenowskiego. Jeżeli pacjent jest poddawany rentgenowskim badaniom obrazowym jamy brzusznej, radiolog powinien pamiętać o tej właściwości produktu.

#### Perforacja jelita

Ryzyko perforacji jelita przy stosowaniu produktu leczniczego Lokelma nie jest obecnie znane. W związku ze zgłaszanymi przypadkami perforacji jelita podczas stosowania leków wiążących potas, w tym produktu leczniczego Lokelma, należy zwracać szczególną uwagę na objawy przedmiotowe i podmiotowe związane z perforacją jelita.

#### Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera około 400 mg sodu na dawkę 5 g, co odpowiada 20% maksymalnej dziennej podaży 2 g sodu zalecanej przez WHO dla dorosłych.

Produkt leczniczy Lokelma jest uważany za produkt o dużej zawartości sodu. Należy wziąć to pod uwagę szczególnie u pacjentów stosujących dietę o małej zawartości soli.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Wpływ innych produktów leczniczych na sodu cyrkonu cyklokrzemian

Ponieważ sodu cyrkonu cyklokrzemian nie jest wchłaniany ani metabolizowany w ustroju, nie oczekuje się wpływu innych produktów leczniczych na działanie farmakologiczne sodu cyrkonu cyklokrzemianu.

#### Wpływ sodu cyrkonu cyklokrzemianu na inne produkty lecznicze

Ponieważ sodu cyrkonu cyklokrzemian nie jest wchłaniany ani metabolizowany w ustroju i nie wiąże się w znaczącym stopniu z innymi produktami leczniczymi, występuje tylko niewielki wpływ na inne produkty lecznicze. Sodu cyrkonu cyklokrzemian może przejściowo zwiększać pH treści żołądkowej poprzez wiązanie jonów wodorowych i może prowadzić do zmian rozpuszczalności oraz kinetyki wchłaniania równocześnie stosowanych produktów leczniczych, których biodostępność zależy od pH. W badaniu klinicznym interakcji pomiędzy lekami przeprowadzonym u zdrowych ochotników, równoległe podawanie sodu cyrkonu cyklokrzemianu z amlodypiną, klopidogrelem, atorwastatyną, furosemidem, glipizydem, warfaryną, losartanem lub lewotyroksyną nie wykazało klinicznie

znaczących interakcji międzylekowych. Zgodnie z danymi dotyczącymi jednoczesnego podawania dabigatranu z innymi substancjami modyfikującymi kwasowość soku żołądkowego, wartości  $C_{max}$  i AUC dabigatranu były o około 40% niższe w przypadku jednoczesnego podawania z sodu cyrkonu cyklokrzemianem. Nie jest wymagane dostosowanie dawki ani rozdzielenie czasu podania każdego z tych produktów leczniczych. Jednak sodu cyrkonu cyklokrzemian powinien być podawany przynajmniej 2 godziny przed lub 2 godziny po podaniu doustnych produktów leczniczych, których biodostępność jest w sposób klinicznie znaczący zależna od pH treści żołądkowej.

Przykładami produktów leczniczych, które należy podawać 2 godziny przed lub po przyjęciu sodu cyrkonu cyklokrzemianu, aby uniknąć ewentualnych interakcji pomiędzy lekami polegających na zwiększeniu pH treści żołądkowej są leki przeciwgrzybicze z grupy azoli (ketokonazol, itraconazol i posakonazol), leki przeciwko wirusowi HIV (atazanawir, nelfinawir, indynawir, rytonawir, sakwinawir, raltegrawir, ledipaswir i ryłpiwiryna) oraz inhibitory kinazy tyrozynowej (erlotynib, dasatynib i nilotynib).

Sodu cyrkonu cyklokrzemian może być jednocześnie podawany bez stosowania przerw między podaniem dawek doustnych produktów leczniczych, których biodostępność nie zależy od pH treści żołądkowej.

W kolejnym badaniu klinicznym interakcji pomiędzy lekami przeprowadzonym u zdrowych ochotników, równoległe podawanie produktu leczniczego Lokelma w dawce 15 g z takrolimusem w dawce 5 mg skutkowało obniżoną wartością AUC i  $C_{max}$  odpowiednio o 37% i 29%. Z tego względu, takrolimus należy przyjmować co najmniej 2 godziny przed lub po przyjęciu produktu leczniczego Lokelma. W tym samym badaniu klinicznym, równoległe podawanie produktu leczniczego Lokelma i cyklosporyny nie wykazało istotnych klinicznie interakcji międzylekowych.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Brak jest danych dotyczących stosowania sodu cyrkonu cyklokrzemianu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wskazują na obecność bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na toksyczność reprodukcyjną (patrz punkt 5.3). Jako środek ostrożności zaleca się, aby unikać stosowania produktu leczniczego Lokelma w czasie ciąży.

##### Karmienie piersią

W badaniu u szczurów po urodzeniu stwierdzono, że ekspozycja matki na sodu cyrkonu cyklokrzemian nie miała wpływu na rozwój potomstwa po urodzeniu. Ze względu na właściwości fizykochemiczne produktu, sodu cyrkonu cyklokrzemian nie wchłania się do ustroju i nie przewiduje się, by przenikał do mleka kobiecego. Nie przewiduje się wpływu na noworodki/niemowlęta karmione piersią, ponieważ ogólnoustrojowa ekspozycja kobiet karmiących piersią na sodu cyrkonu cyklokrzemian jest znikoma. Produkt leczniczy Lokelma może być stosowany w okresie karmienia piersią.

##### Płodność

Brak danych dotyczących wpływu sodu cyrkonu cyklokrzemianu na płodność u ludzi. Nie stwierdzono wpływu na płodność u szczurów, które leczono sodu cyrkonu cyklokrzemianem.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt leczniczy Lokelma nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## 4.8 Działania niepożądane

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były hipokaliemia (4,1%) oraz zdarzenia związane z obrzękiem (5,7%).

W 2 otwartych badaniach klinicznych z ekspozycją na produkt leczniczy Lokelma do 1 roku z udziałem 874 pacjentów, następujące zdarzenia były zgłaszane przez prowadzących badanie jako powiązane z lekiem: zaburzenia żołądkowo-jelitowe [zaparcia (2,9%), nudności (1,6%), biegunka (0,9%), bóle brzucha/wzdęcia (0,5%) i wymioty (0,5%)]; oraz reakcje nadwrażliwości [wysypka (0,3%) i świąd (0,1%)]. Zdarzenia te miały nasilenie łagodne do umiarkowanego, żadne z nich nie zostało zgłoszone jako zdarzenie ciężkie i na ogół ustępowały, gdy pacjent kontynuował leczenie. Ze względu na otwarty plan badania, związek przyczynowo-skutkowy między tymi zdarzeniami a produktem leczniczym Lokelma nie może być ostatecznie ustalony.

W badaniach klinicznych prowadzonych w krajach, w których populacja badania była głównie pochodzenia azjatyckiego, u pacjentów niedializowanych otrzymujących produkt Lokelma występowały zaparcia z szacunkową częstością 8,9%; zaparcia ustępowały po dostosowaniu dawki lub zakończeniu leczenia.

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Lokelma oceniano w badaniach klinicznych z udziałem 1760 pacjentów, z których 507 pacjentów było leczonych przez okres jednego roku.

Działania niepożądane zidentyfikowane w trakcie kontrolowanych badań i zgłoszeń po wprowadzeniu do obrotu przedstawiono w Tabeli 1. Działania niepożądane wymienione poniżej zostały sklasyfikowane zgodnie z częstością występowania i systematyką układową (SOC). Częstość występowania działań niepożądanych określono następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); częstość nieznana (nie można określić na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 1. Lista działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych i pochodzących ze zgłoszeń po wprowadzeniu do obrotu**

Klasyfikacja według układów narządów	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hipokaliemia
Zaburzenia żołądka i jelit	Zaparcie
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zdarzenia związane z obrzękiem

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### Hipokaliemia

W badaniach klinicznych u 4,1% pacjentów leczonych produktem Lokelma wystąpiła hipokaliemia ze stężeniem potasu w surowicy poniżej 3,5 mmol/l, która ustąpiła po dostosowaniu dawki lub zaprzestaniu stosowania produktu leczniczego Lokelma.

#### Zdarzenia związane z obrzękiem

Zdarzenia związane z obrzękiem, w tym zatrzymanie płynów w ustroju, obrzęk uogólniony, hiperwoleミア, obrzęk miejscowy, obrzęk, obrzęki obwodowe i obwodowe obrzmienie tkanek były

zgłaszane przez 5,7% pacjentów przyjmujących produkt Lokelma. Zdarzenia te obserwowano tylko w fazie leczenia podtrzymującego i częściej występowały u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy w dawce 15 g. U do 53% spośród tych pacjentów postępowanie polegało na włączeniu leku moczopędnego lub dostosowaniu dawki leku moczopędnego; u pozostałych pacjentów leczenie nie było konieczne.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

#### **4.9 Przedawkowanie**

Przedawkowanie sodu cyrkonu cyklokrzemianu może prowadzić do hipokaliemii. Należy kontrolować stężenie potasu w surowicy i uzupełniać potas wedle potrzeby.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: pozostałe środki lecznicze: leki stosowane w leczeniu hiperkaliemii i hiperfosfatemii,  
Kod ATC: V03AE10

#### Mechanizm działania

Sodu cyrkonu cyklokrzemian jest niewchłanianym, niepolimerowym nieorganicznym proszkiem o jednorodnej strukturze mikroporowatej, który preferencyjnie wychwytuje potas, uwalniając w zamian kationy wodorowe i sodowe. W warunkach *in vitro* sodu cyrkonu cyklokrzemian jest wysoce selektywny wobec jonów potasowych, nawet w obecności innych kationów, takich jak jony wapniowe i magnezowe. Sodu cyrkonu cyklokrzemian wiąże potas w całym przewodzie żołądkowo-jelitowym i zmniejsza stężenie wolnego potasu w jego świetle, prowadząc w ten sposób do zmniejszenia stężenia potasu w surowicy oraz zwiększenia wydalania potasu z kałem i znosząc hiperkaliemię.

#### Działanie farmakodynamiczne

Sodu cyrkonu cyklokrzemian zaczyna obniżać stężenie potasu w surowicy już po 1 godzinie od przyjęcia i zwykle w ciągu 24 do 48 godzin można uzyskać normokaliemię. Sodu cyrkonu cyklokrzemian nie wpływa na stężenie wapnia lub magnezu w surowicy ani na wydalanie sodu z moczem. Istnieje silna korelacja między wyjściowym stężeniem potasu w surowicy a wielkością efektu; u pacjentów z większym stężeniem potasu w surowicy występuje znacznie większe zmniejszenie stężenia potasu. Podczas stosowania następuje zmniejszenie wydalania potasu z moczem, co wynika ze zmniejszenia stężenia potasu w surowicy. W badaniu u osób zdrowych, którym podawano produkt leczniczy Lokelma 5 g lub 10 g raz na dobę przez cztery dni, zależnemu od dawki zmniejszeniu stężenia potasu w surowicy i zmniejszeniu całkowitego nerkowego wydalania potasu towarzyszyło średnie zwiększenie wydalania potasu z kałem. Nie obserwowano statystycznie istotnych zmian wydalania sodu z moczem.

Nie przeprowadzono badań w celu poznania farmakodynamiki, gdy sodu cyrkonu cyklokrzemian jest podawany z jedzeniem lub bez.

Wykazano również, że sodu cyrkonu cyklokrzemian wiąże jony amonowe *in vitro* oraz *in vivo*, w ten sposób usuwając z ustroju jon amonowy i zwiększając stężenie wodorowęglanów w surowicy. U pacjentów leczonych produktem Lokelma stwierdzono zwiększenie stężenia wodorowęglanów o 1,1 mmol/l przy stosowaniu dawki 5 g raz na dobę, o 2,3 mmol/l przy stosowaniu dawki 10 g raz na dobę oraz 2,6 mmol/l przy stosowaniu dawki 15 g raz na dobę, w porównaniu ze średnim zwiększeniem o 0,6 mmol/l u pacjentów przyjmujących placebo. Przy braku kontroli innych czynników wpływających na stężenia reniny oraz aldosteronu wykazano niezależną od dawki zmianę spowodowaną przez produkt Lokelma średniego stężenia aldosteronu w surowicy (zakres: -30% do -31%) w porównaniu z grupą placebo (+14%). Nie obserwowano jednolitego wpływu produktu leczniczego na skurczowe i rozkurczowe ciśnienie tętnicze.

Ponadto, obserwowano średnie zmniejszenie stężenia azotu mocznikowego we krwi w grupach pacjentów przyjmujących dawkę 5 g trzy razy na dobę (1,1 mg/dl) oraz 10 g trzy razy na dobę (2,0 mg/dl), w porównaniu z niewielkim średnim zwiększeniem w grupie przyjmujących placebo (0,8 mg/dl) oraz w grupie przyjmujących małą dawkę sodu cyrkonu cyklokrzemianu (0,3 mg/dl).

### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Działanie produktu Lokelma obniżające stężenie potasu w surowicy wykazano w trzech randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych u pacjentów z hiperkaliemią. We wszystkich trzech badaniach określano początkowy efekt produktu Lokelma korygujący hiperkaliemię w okresie 48 godzin, a w dwóch z nich badano również podtrzymanie uzyskanej normokaliemii. Do badań z leczeniem podtrzymującym włączono pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (58%), niewydolnością serca (10%), cukrzycą (62%) i pacjentów leczonych inhibitorami układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAAS) (68%). Ponadto, w dwóch otwartych badaniach przedłużonych z leczeniem podtrzymującym oceniano bezpieczeństwo długookresowego stosowania produktu Lokelma. Tych pięć badań obejmowało 1760 pacjentów, którym podawano dawki produktu Lokelma; 507 pacjentów otrzymywało lek przez co najmniej 360 dni. Ponadto, skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Lokelma analizowano w badaniu kontrolowanym placebo prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z udziałem 196 pacjentów z hiperkaliemią poddawanych długotrwałej hemodializie, którzy otrzymywali dawki produktu leczniczego Lokelma przez 8 tygodni. W tych badaniach produkt Lokelma zmniejszał stężenie potasu w surowicy i utrzymywał prawidłowe stężenie potasu niezależnie od pierwotnej przyczyny hiperkaliemii, wieku, płci, rasy pacjenta, choroby współistniejącej lub równoległego stosowania inhibitorów RAAS. Nie było konieczności wprowadzania jakichkolwiek ograniczeń dietetycznych; pacjentom zalecono kontynuowanie odżywiania w zwykły sposób, bez wprowadzania jakichkolwiek zmian.

### Badanie 1

#### *Dwufazowe, kontrolowane placebo badanie stosowania produktu do wyrównania hiperkaliemii i leczenia podtrzymującego*

Przeprowadzono dwuczęściowe, podwójnie zaślepione, randomizowane, kontrolowane placebo badanie kliniczne z udziałem 753 pacjentów (średnia wieku 66 lat, zakres od 22 do 93 lat) z hiperkaliemią (5,0 do  $\leq$  6,5 mmol/l, średnie wyjściowe stężenie potasu w surowicy 5,3 mmol/l), które obejmowało pacjentów z przewlekłą chorobą nerek, niewydolnością serca, cukrzycą oraz pacjentów przyjmujących leczenie inhibitorami RAAS.

W fazie wyrównywania pacjenci byli randomizowani do przyjmowania produktu Lokelma (1,25 g, 2,5 g, 5 g lub 10 g) lub placebo, podawanych trzy razy na dobę przez pierwsze 48 godzin (Tabela 2).

**Tabela 2. Faza wyrównywania (Badanie 1): Odsetek pacjentów z normokaliemią po 48 godzinach przyjmowania produktu Lokelma**

	Placebo	Dawka produktu Lokelma (3 razy na dobę)			
		1,25 g	2,5 g	5 g	10 g
N	158	154	141	157	143
Wyjściowe stężenie potasu w surowicy, mmol/l	5,3	5,4	5,4	5,3	5,3
Pacjenci z normokaliemią po 48 godzinach, %	48	51	68	78	86
Wartość p vs. placebo		NS	<0,001	<0,001	<0,001

NS: *not significant* = brak istotności statystycznej

Produkt Lokelma 10 g stosowany trzy razy na dobę zmniejszał stężenie potasu w surowicy o 0,7 mmol/l po 48 godzinach ( $p < 0,001$  vs. placebo); statystycznie istotne 14% zmniejszenie stężenia potasu było obserwowane po upływie 1 godziny od podania pierwszej dawki. Pacjenci z wyższym wyjściowym stężeniem potasu w surowicy wykazywali większą odpowiedź na stosowanie produktu Lokelma. U pacjentów ze stężeniem potasu w surowicy przed leczeniem powyżej 5,5 mmol/l (średnia wartość wyjściowa 5,8 mmol/l) stwierdzono średnie zmniejszenie stężenia potasu o 1,1 mmol/l po 48 godzinach, podczas gdy u pacjentów z początkowym stężeniem potasu wynoszącym 5,3 mmol/l lub mniej stwierdzono średnie zmniejszenie wynoszące 0,6 mmol/l przy stosowaniu największej dawki produktu.

Pacjenci, u których uzyskano normokaliemię po przyjmowaniu produktu Lokelma w fazie wyrównywania, byli ponownie randomizowani do otrzymywania raz na dobę placebo lub raz na dobę produktu Lokelma w tej samej dawce, jaką otrzymywali trzy razy na dobę w fazie wyrównywania (Tabela 3).

**Tabela 3. Faza leczenia podtrzymującego (12 dni, Badanie 1): średnia liczba dni z normokaliemią**

Dawka produktu Lokelma w fazie wyrównywania	Faza leczenia podtrzymującego (raz na dobę)				
	Placebo		Produkt Lokelma		Wartość p vs. placebo
	n	Dni	n	Dni	
1,25 g trzy razy na dobę	41	7,6	49	7,2	NS
2,5 g trzy razy na dobę	46	6,2	54	8,6	0,008
5 g trzy razy na dobę	68	6,0	64	9,0	0,001
10 g trzy razy na dobę	61	8,2	63	10,2	0,005

NS: *not significant* = brak istotności statystycznej

Na końcu okresu leczenia podtrzymującego, gdy już nie podawano produktu Lokelma, średnie stężenie potasu w surowicy zwiększyło się do wartości zbliżonej do wyjściowej.

### Badanie 2

*Wielofazowe, kontrolowane placebo badanie podtrzymania wyrównania hiperkaliemii z dodatkową fazą leczenia otwartego*

W tym badaniu w fazie wyrównywania, 258 pacjentów z hiperkaliemią (wyjściowe stężenie potasu 5,6, zakres 4,1 - 7,2 mmol/l) przyjmowało 10 g produktu Lokelma trzy razy na dobę przez 48 godzin. Zmniejszenie stężenia potasu obserwowano po upływie 1 godziny od przyjęcia pierwszej dawki 10 g produktu Lokelma. Mediana czasu do uzyskania normokaliemii wynosiła 2,2 godziny, przy czym 66% pacjentów osiągało normokaliemię w czasie do 24 godzin a 88% pacjentów w czasie do 48 godzin. Odpowiedzi na stosowanie produktu były większe w przypadkach cięższej hiperkaliemii; stężenie potasu w surowicy zmniejszyło się o 0,8, 1,2 oraz 1,5 mmol/l u pacjentów z wyjściowym stężeniem potasu w surowicy odpowiednio <5,5, 5,5-5,9 oraz  $\geq 6,0$  mmol/l.

Pacjenci, którzy osiągnęli normokaliemię (stężenie potasu między 3,5 a 5,0 mmol/l) zostali zrandomizowani w sposób podwójnie zaślepiony do otrzymywania jednej z trzech dawek produktu Lokelma [5 g (n=45), 10 g (n=51), 15 g (n=56)] lub placebo (n=85), podawanych raz na dobę przez 28 dni (podwójnie zaślepiona, randomizowana faza odstawienia).

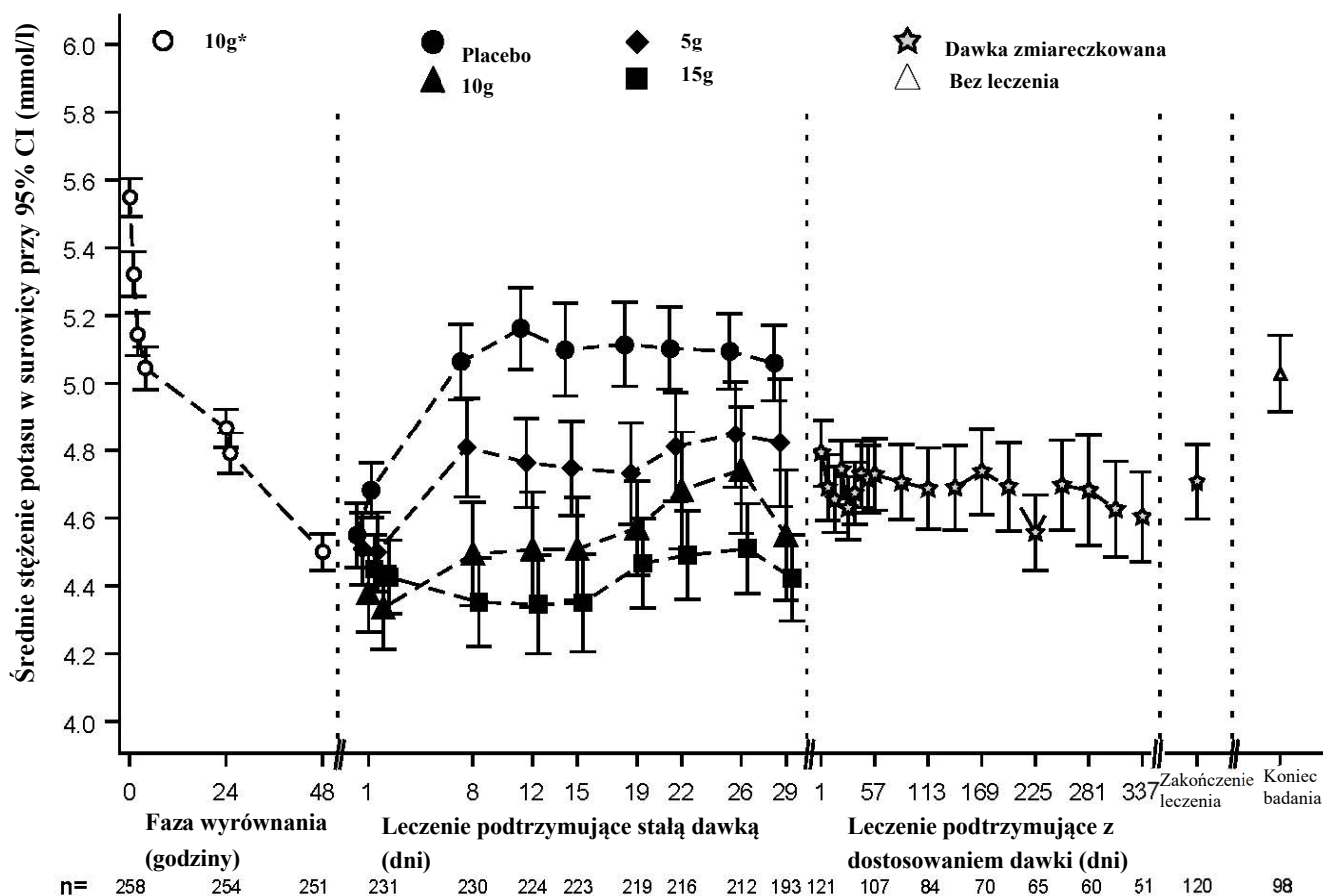
Odsetek pacjentów ze średnim stężeniem potasu w surowicy <5,1 mmol/l od dnia badania 8 do dnia 29 (w okresie trzech tygodni) był większy przy stosowaniu dawek 5 g, 10 g oraz 15 g raz na dobę produktu Lokelma (odpowiednio 80%, 90% i 94%), w porównaniu z placebo (46%). Średnie zmniejszenie stężenia potasu w surowicy wyniosło odpowiednio 0,77 mmol/l, 1,10 mmol/l, 1,19 mmol/l i 0,44 mmol/l. Odsetek pacjentów, u których utrzymała się normokaliemia wyniósł 71%, 76%, 85% i 48% odpowiednio dla uczestników otrzymujących produkt Lokelma w dawkach 5 g, 10 g, 15 g raz na dobę i dla uczestników otrzymujących placebo.

Wyniki fazy leczenia podtrzymującego produktem leczniczym Lokelma (otwartej): 123 pacjentów przeszło do udziału w 11-miesięcznej fazie leczenia otwartego (jawnego). Odsetek pacjentów ze średnim stężeniem potasu w surowicy <5,1 mmol/l wynosił 88%, średnie stężenie potasu w surowicy wynosiło 4,66 mmol/l, a odsetek pomiarów stężenia potasu w surowicy, w których wyniki były mniejsze niż 3,5 mmol/l wynosił poniżej 1%; odsetek pomiarów z wynikami pomiędzy 3,5 a 5,1 mmol/l wynosił 77%; zaś odsetek pomiarów z wynikami pomiędzy 3,5 a 5,5 mmol/l wynosił 93%, niezależnie od innych czynników, które mogłyby wpływać na stężenie potasu w surowicy. Leczenie przerywano w dniu zakończenia udziału pacjenta w badaniu (dzień 365).

Krzywe Kaplana-Meiera czasu do nawrotu hiperkaliemii w fazie leczenia podtrzymującego wykazały zależność czasu do nawrotu od dawki leku, przy czym mediana czasu w przypadku dawki 5 g wynosiła od 4 do 21 dni, zależnie od wyjściowego stężenia potasu w surowicy. Stężenie potasu w surowicy należy okresowo monitorować, a dawkę produktu Lokelma należy dostosowywać zgodnie z zaleceniami podanymi w punkcie 4.2.

Na Rycinie 1 przedstawiono średnie stężenia potasu w surowicy w fazie korekcji i w fazie leczenia podtrzymującego w badaniu.

**Rycina 1. Fazy wyrównywania i leczenia podtrzymującego (Badanie 2): średnie stężenia potasu w surowicy w czasie przy 95% CI**



Zakończenie leczenia=ostatnia wizyta w ciągu 1 dnia od ostatniej dawki, EOS=koniec badania (7 dni +/- 1 dzień po przyjęciu ostatniej dawki)

\*Podawany trzy razy na dobę

### Badanie 3

#### *Badanie u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek z hiperkaliemią*

To badanie było podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniem klinicznym ze zwiększaniem dawki u 90 pacjentów (60 pacjentów przyjmujących produkt Lokelma; 30 pacjentów w grupie kontrolnej) z początkową wartością eGFR mieszczącą się w zakresie 30-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oraz hiperkaliemią (wyjściowe stężenie potasu w surowicy 5,2 mmol/l, zakres 4,6 – 6,0 mmol/l). Pacjenci zostali zrandomizowani do otrzymywania rosnących dawek produktu Lokelma (0,3 g, 3 g i 10 g) lub placebo, podawanych trzy razy na dobę z posiłkami przez dwa do czterech dni. Głównym punktem końcowym było tempo zmiany stężenia potasu w surowicy od wartości wyjściowej przez 2 początkowe dni leczenia. W badaniu osiągnięto główny punkt końcowy skuteczności w odniesieniu do dawek 3 g oraz 10 g produktu Lokelma w porównaniu z placebo. Stosowanie produktu Lokelma w dawce 10 g oraz w dawce 3 g powodowało średnie maksymalne zmniejszenia stężenia potasu odpowiednio o 0,92 mmol/l oraz 0,43 mmol/l.

Na podstawie analizy zbiorów dobowych (24 godz.) moczu wykazano, że produkt Lokelma zmniejszał wydalanie potasu z moczem względem wartości wyjściowej o 15,8 mmol/24 godziny w porównaniu z placebo zwiększenie o 8,9 mmol/24 h (p < 0,001). Wydalanie sodu było niezmienione względem placebo (10 g, zwiększenie o 25,4 mmol/24 h w porównaniu z placebo zwiększenie o 36,9 mmol/24 h (NS)).

### Badanie 4

*Dwufazowe, wielośrodkowe, wielodawkowe, otwarte badanie bezpieczeństwa stosowania i skuteczności*

W tym badaniu z udziałem 751 pacjentów z hiperkaliemią (przeciętna wartość początkowa 5,59 mmol/l; zakres 4,3-7,6 mmol/l) oceniano długotrwały (trwający do 12 miesięcy) wpływ produktu leczniczego Lokelma. Choroby współistniejące obejmowały przewlekłą chorobę nerek (65%), cukrzycę (64%), niewydolność serca (15%) i nadciśnienie (83%). Stosowanie leków moczopędnych i inhibitorów RAAS było zgłaszane odpowiednio przez 51 i 70% pacjentów. W fazie wyrównania podawano 10 g produktu leczniczego Lokelma trzy razy na dobę przez co najmniej 24 godziny i przez nie więcej niż 72 godziny. Pacjenci, którzy osiągnęli normokaliemię (3,5-5,0 mmol/l włącznie) w ciągu 72 godzin rozpoczynali fazę leczenia podtrzymującego w tym badaniu. Wszyscy pacjenci włączeni do fazy leczenia podtrzymującego otrzymywali produkt leczniczy Lokelma w dawce początkowej 5 g raz na dobę, którą można było zwiększać o 5 g raz na dobę (do maksymalnej dawki 15 g raz na dobę) lub zmniejszać (do minimalnej dawki 5 g co drugi dzień) na podstawie schematu dostosowania dawki.

Normokaliemię uzyskano u 494/748 (66%), 563/748 (75%) i 583/748 (78%) pacjentów odpowiednio po 24, 48 i 72 godzinach leczenia dawkami w fazie wyrównania, przy przeciętnym zmniejszeniu stężenia potasu w surowicy o 0,81 mmol/l, 1,02 mmol/l i 1,10 mmol/l odpowiednio po 24 (n=748), 48 (n=104) i 72 (n=28) godzinach. Normokaliemia była zależna od początkowego stężenia potasu w surowicy, przy czym u pacjentów z największym początkowym stężeniem potasu w surowicy wystąpiło najwyraźniejsze obniżenie tego stężenia po rozpoczęciu przyjmowania leku badanego, jednak w tej grupie był najmniejszy odsetek pacjentów, którzy osiągnęli normokaliemię. U 126 pacjentów początkowe stężenie potasu w surowicy wyniosło  $\geq 6,0$  mmol/l (średnie początkowe stężenie potasu 6,28 mmol/l). U tych pacjentów średnie zmniejszenie wyniosło 1,37 mmol/l na koniec fazy wyrównania.

**Tabela 4. Faza wyrównania (Badanie 4): odsetek pacjentów ze stężeniem potasu w surowicy wynoszącym pomiędzy 3,5 a 5,0 mmol/l włącznie lub pomiędzy 3,5 a 5,5 mmol/l włącznie w poszczególne dni fazy wyrównania w badaniu – populacja ITT**

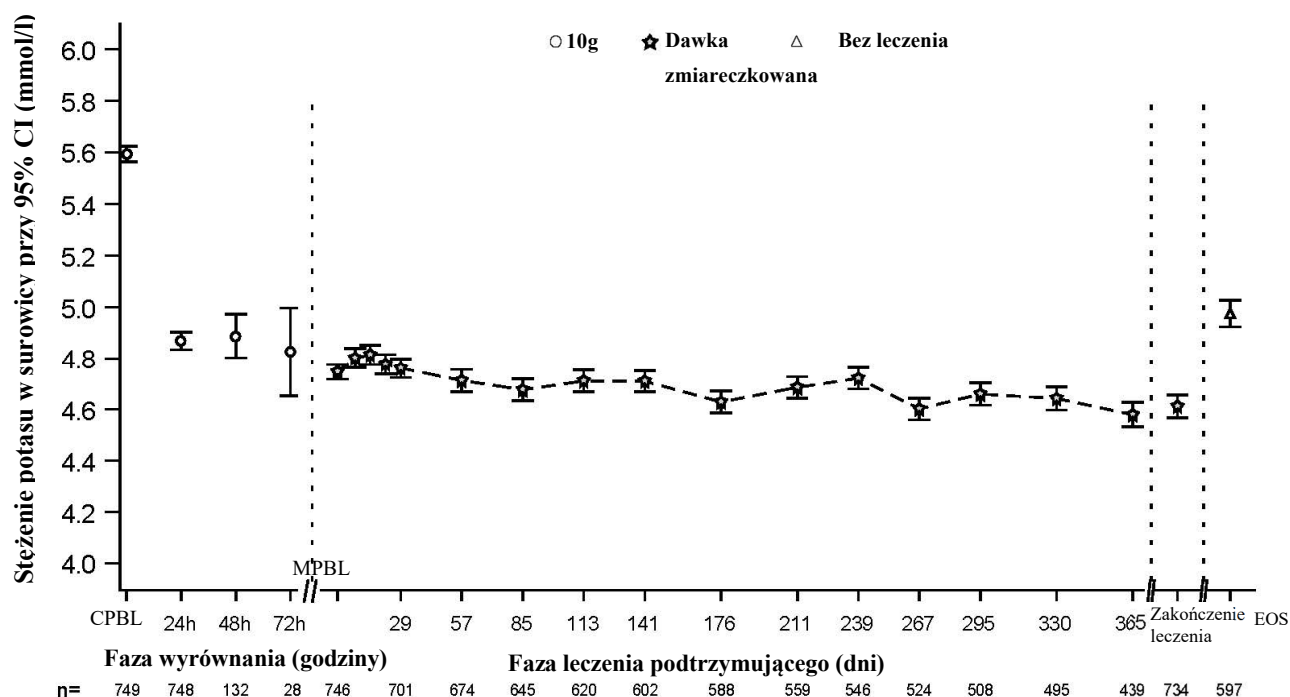
Faza wyrównania (CP)	Lokelma 10 g trzy razy na dobę (N=749)					
	Stężenie potasu w surowicy od 3,5 do 5,0 mmol/l włącznie			Stężenie potasu w surowicy od 3,5 do 5,5 mmol/l włącznie		
	n/N	Odsetek	95% CI	n/N	Odsetek	95% CI
CP po 24 godzinach	494/748	0,660	0,625, 0,694	692/748	0,925	0,904, 0,943
CP po 48 godzinach	563/748	0,753	0,720, 0,783	732/748	0,979	0,965, 0,988
CP po 72 godzinach/CP po ostatniej dawce	583/748	0,779	0,748, 0,809	738/748	0,987	0,976, 0,994

Uwaga: U jednego pacjenta wartość po podaniu dawki była odnotowana później niż po upływie 1 dnia od ostatniej dawki. Z tego względu pacjent spełniał kryteria włączenia do populacji ITT fazy wyrównania; jednak ten punkt czasowy został wyłączony z analizy.

Normokaliemia utrzymywała się, gdy pacjenci kontynuowali leczenie, a średnie stężenie potasu w surowicy zwiększyło się po zakończeniu leczenia. Wśród pacjentów stosujących inhibitory RAAS na początku badania, 89% nie zakończyło leczenia inhibitorami RAAS, 74% było w stanie utrzymać taką samą dawkę w fazie leczenia podtrzymującego, a wśród pacjentów niestosujących inhibitorów RAAS na początku badania 14% było w stanie rozpocząć to leczenie. W fazie leczenia podtrzymującego 75,6% pacjentów utrzymało normokaliemię, pomimo stosowania inhibitorów RAAS.

Rycina 2 przedstawia średnie stężenie potasu w surowicy w fazie wyrównania i w fazie leczenia podtrzymującego w badaniu.

**Rycina 2. Faza wyrównania i faza leczenia podtrzymującego w 12-miesięcznym badaniu otwartym (Badanie 4) – średnie stężenie potasu w surowicy w czasie przy 95% CI**



CPBL=Wartość początkowa w fazie wyrównania, MPBL=wartość początkowa w fazie leczenia podtrzymującego

Zakończenie leczenia=ostatnia wizyta w ciągu 1 dnia od ostatniej dawki, EOS=koniec badania (7 dni +/- 1 dzień po przyjęciu ostatniej dawki)

### Badanie 5

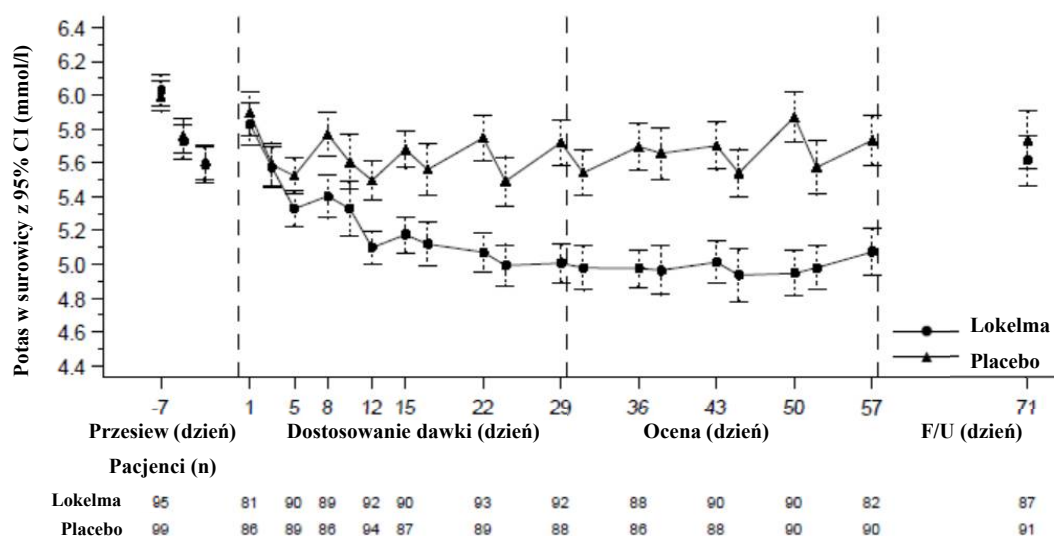
*Randomizowane badanie kontrolowane placebo prowadzone metodą podwójnie ślepej próby z udziałem pacjentów poddawanych długotrwałej hemodializie*

W tym badaniu 196 pacjentów (średni wiek 58 lat, zakres: 20-86 lat) ze schyłkową niewydolnością nerek poddawanych stałej dializoterapii przez co najmniej 3 miesiące, u których występowała uporczywa hiperkaliemia, zostało losowo przydzielonych do grupy otrzymującej produkt Lokelma w dawce 5 g lub placebo raz na dobę, podawane w dniach bez dializy. W chwili randomizacji średnie stężenie potasu w surowicy wyniosło 5,8 mmol/l (zakres: 4,2-7,3 mmol/l) w grupie otrzymującej produkt Lokelma i 5,9 mmol/l (zakres 4,2-7,3 mmol/l) w grupie otrzymującej placebo. Aby uzyskać stężenie potasu w surowicy przed dializą mieszczące się w zakresie od 4,0 do 5,0 mmol/l w okresie dostosowywania dawki (pierwsze 4 tygodnie), dawkę można było modyfikować raz na tydzień zmieniając jej wielkość o 5 g do maksymalnej wielkości 15 g raz na dobę, w oparciu o pomiar stężenia potasu w surowicy przed dializą po LIDI. Dawka ustalona pod koniec okresu dostosowywania dawki była utrzymywana przez cały następujący potem 4-tygodniowy okres oceny. Pod koniec okresu dostosowywania dawki 37%, 43% i 19% pacjentów otrzymywało produkt Lokelma w dawce 5 g, 10 g i 15 g. Odsetek pacjentów z odpowiedzią, definiowanych jako pacjenci, którzy utrzymali stężenie potasu w surowicy przed dializą w zakresie od 4,0 do 5,0 mmol/l podczas co najmniej 3 z 4 dializ po LIDI i którzy nie otrzymali terapii ratunkowej w okresie oceny wyniósł 41% w grupie otrzymującej produkt Lokelma i 1% w grupie otrzymującej placebo (p<0,001) (patrz Rycina 3).

W analizach *post-hoc* liczba przypadków w okresie oceny, gdzie u pacjentów stężenie potasu w surowicy mieściło się pomiędzy 4,0 a 5,0 mmol/l po LIDI była większa w grupie otrzymującej produkt Lokelma. Stężenie potasu pozostawało w zakresie tych wartości na wszystkich 4 wizytach u 24% pacjentów z grupy otrzymującej produkt Lokelma i u żadnego pacjenta z grupy otrzymującej placebo. Analiza *post-hoc* wykazała, że odsetek pacjentów, u których stężenie potasu w surowicy utrzymywało się pomiędzy 3,5 a 5,5 mmol/l podczas co najmniej 3 z 4 dializ po LIDI w okresie oceny wyniósł 70% w grupie otrzymującej produkt Lokelma i 21% w grupie otrzymującej placebo.

Po zakończeniu leczenia średnie stężenie potasu w surowicy po dializie wyniosło 3,6 mmol/l (zakres: 2,6-5,7 mmol/l) w grupie otrzymującej produkt Lokelma i 3,9 mmol/l (zakres: 2,2-7,3 mmol/l) w grupie otrzymującej placebo. Nie stwierdzono różnic pomiędzy grupą otrzymującą produkt Lokelma a grupą otrzymującą placebo w odniesieniu do przyrostu masy ciała pomiędzy zabiegami dializy (ang. *inter-dialytic weight gain*, IDWG). IDWG definiowano jako różnicę masy ciała przed dializą i masy ciała po dializie podczas poprzedniej sesji dializoterapii i mierzono ją po LIDI.

**Rycina 3. Średnie stężenia potasu w surowicy przed dializą w czasie u pacjentów poddawanych długotrwałej dializie**



F/U- okres obserwacji

Przedstawione zakresy błędów odpowiadają 95% przedziałom ufności.

n = liczba pacjentów bez brakujących oznaczeń stężenia potasu na poszczególnych wizytach.

## Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Lokelma w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży z hiperkaliemią (patrz punkt 4.2 odnośnie informacji o stosowaniu u dzieci i młodzieży).

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Wchłanianie

Sodu cyrkonu cyklokrzemian jest nieorganicznym, nierozpuszczalnym związkiem, który nie ulega enzymatycznym przemianom metabolicznym. Ponadto, badania kliniczne wykazały, że nie ulega on wchłanianiu do ustroju. Badanie równowagi mas przeprowadzone *in vivo* u szczurów wykazało, że sodu cyrkonu cyklokrzemian odzyskiwano z kałem bez oznak wchłaniania do ustroju. Ze względu na te czynniki oraz nierozpuszczalność związku, nie przeprowadzono badań *in vivo* lub *in vitro* mających na celu zbadanie jego oddziaływania na enzymy cytochromu P450 (CYP450) lub aktywność transporterów komórkowych.

### Eliminacja

Sodu cyrkonu cyklokrzemian jest wydalany z kałem.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, pochodzące z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój potomstwa, nie wykazały szczególnego zagrożenia dla człowieka.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Brak

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

5 lub 10 g proszku w saszetkach wykonanych z laminatu PET/alu/LLDPE lub PET/LDPE/alu/EAA/LLDPE

Wielkość opakowań: 3 lub 30 saszetek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Szwecja

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 marca 2018

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 15 lutego 2023

**10. ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.