

Lokelma

M R (F)

AstraZeneca

Pulver till oral suspension 10 g

(Vitt, friflytande pulver, huvudsakligen fritt från stoft och partiklar.)

Medel för behandling av hyperkalemi och hyperfosfatemi

Aktiv substans:

Natriumzirkoniumcyklosilikat

ATC-kod:

V03AE10

Läkemedel från AstraZeneca omfattas av Läkemedelsförsäkringen

.

Läkemedlet distribueras också av företag som inte omfattas av Läkemedelsförsäkringen, se Förpackningar.

Texten nedan gäller för:

Lokelma pulver till oral suspension 5 g och 10 g

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Villkor för begränsad subvention finns, välj fliken "Förpackningar" för att se villkor per förpackning

Indikationer

Lokelma är avsett för behandling av hyperkalemi hos vuxna patienter (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakodynamik).

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen.

Dosering

Dosering

Korrektionsfas

Den rekommenderade startdosen är 10 g av Lokelma, som administreras oralt tre gånger dagligen, som en suspension i vatten. När normokalemi har uppnåtts ska underhållsregimen följas (se nedan).

Normokalemi uppnås vanligtvis inom 24 till 48 timmar. Om patienten fortfarande är hyperkalemisk efter 48 timmars behandling, kan samma regim fortsätta i ytterligare 24 timmar. Om normokalemi inte uppnås efter 72 timmars behandling bör andra behandlingsmetoder övervägas.

Underhållsfas

När normokalemi har uppnåtts bör lägsta effektiva dos av Lokelma fastställas för att förhindra återfall av hyperkalemi.

En startdos på 5 g en gång dagligen rekommenderas. Dosen kan titreras upp till 10 g en gång dagligen eller sänkas till 5 g en gång

varannan dag efter behov, för att upprätthålla en normal nivå av kalium. Dosen 10 g en gång dagligen bör inte överskridas för underhållsbehandling.

Serumkaliumnivåer bör övervakas regelbundet under behandling.

Missad dos

Om en patient missar en dos ska nästa vanliga dos tas vid nästa ordinarie tillfälle.

Särskilda populationer

Patienter med nedsatt njurfunktion

Inga ändringar från de normala doserna krävs för patienter med nedsatt njurfunktion som inte är under kronisk hemodialys.

För patienter som får dialysbehandling ska Lokelma endast ges på dagar utan dialysbehandling. Den rekommenderade startdosen är 5 g en gång dagligen. För att uppnå normokalemi (4,0-5,0 mmol/l) kan dosen titreras upp eller ner varje vecka baserat på kaliumvärdet i serum före dialys, efter det långa intervallet mellan dialystillfällena (long inter-dialytic interval, LIDI). Dosen kan justeras i intervaller om en vecka med stegvis ökningar med 5 g upp till 15 g en gång dagligen på dagar utan dialysbehandling. Serumkalium bör monitoreras varje vecka medan dosen justeras; när normokalemi har uppnåtts bör kalium övervakas regelbundet (t.ex. varje månad eller oftare, baserat på klinisk bedömning inklusive förändringar i kaliumintag från dieten eller läkemedelsbehandling som påverkar serumkalium).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Inga ändringar från de normala doserna krävs för patienter med nedsatt leverfunktion.

Äldre

Inga särskilda dos- eller administreringsanvisningar rekommenderas för denna population.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Lokelma för barn och ungdomar i åldern <18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

För oral användning.

Hela innehållet i påsen (påsar) ska tömmas i ett dricksglas som innehåller cirka 45 ml vatten och röras om väl. Den smakfria vätskan ska drickas medan den fortfarande är grumlig. Pulvret kommer inte att lösa sig. Om pulvret sjunker till botten, ska vätskan röras om igen och sedan drickas. Skölj glaset med mer vatten om det behövs, för att säkerställa att allt innehåll tas.

Suspensionen kan tas med eller utan mat.

Varningar och försiktighet

Serumkaliumnivåer

Serumkalium bör övervakas när det är kliniskt indicerat, och efter ändringar av läkemedel som påverkar

serumkaliumkoncentrationen (t.ex. renin-angiotensin-aldosteron-system (RAAS)-hämmare eller diuretika) och efter det att Lokelma-dosen har titrerats.

Övervakningsfrekvensen beror på ett flertal faktorer däribland övriga läkemedel, progression av kronisk njursjukdom och intag av kalium via kosten.

Hypokalemi

Hypokalemi kan observeras (se avsnitt Biverkningar). Dostitrering som beskrivs under underhållsdosering kan behövas i dessa fall för att förhindra måttlig till svår hypokalemi. För patienter med allvarlig hypokalemi ska Lokelma sättas ut och en ny bedömning av patienten göras.

QT-förlängning

Under korrektion av hyperkalemi kan en förlängning av QT-intervall et observeras som det fysiologiska resultatet av en minskad serumkaliumkoncentration.

Risken för interaktioner med röntgenstrålning

Natrium-zirkonium-cyklosilikat kan vara ogenomträngligt för röntgenstrålar. Om patienten undersöks med bukröntgen måste röntgenteknikern ha detta i åtanke.

Tarmperforation

Risken för tarmperforation vid användning av Lokelma är för närvarande okänd. Då tarmperforation har rapporterats med kaliumbindande läkemedel inklusive Lokelma bör särskild uppmärksamhet ägnas åt tecken och symtom förknippade med tarmperforation.

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller cirka 400 mg natrium per dos om 5 g, motsvarande 20 % av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Lokelma anses ha högt natriuminnehåll. Detta bör särskilt beaktas för dem som ordinerats en saltfattig (natriumfattig) kost.

Interaktioner

Andra läkemedels effekt på natrium-zirkonium-cyklosilikat

Eftersom natrium-zirkonium-cyklosilikat inte absorberas och metaboliseras av kroppen förväntas inga andra läkemedel ha någon effekt på den farmakologiska verkan av natrium-zirkonium-cyklosilikat.

Effekt av natrium-zirkonium-cyklosilikat på andra läkemedel

Eftersom natrium-zirkonium-cyklosilikat inte absorberas och metaboliseras av kroppen, och inte har någon betydelsefull bindning till andra läkemedel, har det begränsad effekt på andra läkemedel. Natrium-zirkonium-cyklosilikat kan övergående höja pH i magsäcken genom att absorbera vätejoner vilket kan leda till förändringar i löslighet och absorptionskinetik för samtidigt administrerade läkemedel med pH-beroende biotillgänglighet. I en klinisk studie av läkemedelsinteraktioner på friska försökspersoner resulterade inte samtidig administrering av natrium-zirkonium-cyklosilikat med amlodipin, klopido­grel, atorvastatin, furosemid, glipizid, warfarin, losartan eller levotyroxin i kliniskt betydelsefulla läkemedelsinteraktioner. Som för samtidig administrering av dabigatran med andra magsyramodifierande

läkemedel var dabigatrans $C_{\max}$ - och AUC-värden cirka 40 % lägre vid samtidig administrering med natrium-zirkonium-cyklosilikat. Inga dosjusteringar eller separation av doseringstid krävs för något av dessa läkemedel. Natrium-zirkonium-cyklosilikat ska dock administreras minst 2 timmar före eller 2 timmar efter orala läkemedel med gastrisk pH-beroende biotillgänglighet av klinisk betydelse.

Exempel på läkemedel som ska administreras 2 timmar före eller efter natrium-zirkonium-cyklosilikat för att undvika möjlig höjning av gastrisk pH-läkemedelsinteraktion är azol-antimykotika (ketokonazol, itrakonazol och posakonazol), läkemedel mot hiv (atazanavir, nelfinavir, indinavir, ritonavir, saquinavir, raltegravir, ledipasvir och rilpivirin) och tyrosinkinashämmare (erlotinib, dasatinib och nilotinib).

Natrium-zirkonium-cyklosilikat kan administreras samtidigt med orala läkemedel som inte uppvisar pH-beroende biotillgänglighet, utan avstånd mellan doseringstiderna.

I en annan studie av läkemedelsinteraktioner på friska frivilliga resulterade samtidig administrering av Lokelma 15 g och takrolimus 5 mg i att AUC och $C_{\max}$ för takrolimus minskade med 37 % respektive 29 %. Därför ska takrolimus tas minst 2 timmar före eller efter Lokelma. I samma studie visade samtidig administrering av Lokelma och ciklosporin ingen kliniskt signifikant interaktion.

Graviditet

Det finns inga data från användningen av natrium-zirkonium-cyklosilikat hos gravida kvinnor. Data från djurstudier visar inga direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter

(se avsnitt Prekliniska uppgifter). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Lokelma under graviditet.

Amning

I en postnatal studie på råttor hade moderns exponering för natrium-zirkonium-cyklosilikat ingen effekt på postnatal utveckling. På grund av dess fysikalisk-kemiska egenskaper absorberas inte natrium-zirkonium-cyklosilikat systemiskt och förväntas inte utsöndras i bröstmjolk. Inga effekter förväntas på ammade nyfödda/spädbarn eftersom systemexponering hos den ammande kvinnan av natrium-zirkonium-cyklosilikat är försumbar. Lokelma kan användas under amning.

Fertilitet

Inga data om effekten av natrium-zirkonium-cyklosilikat på fertiliteten hos människa finns tillgängliga. Hos råttor hade behandlingen med natrium-zirkonium-cyklosilikat ingen effekt på fertiliteten.

Trafik

Lokelma har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna var hypokalemi (4,1 %) och ödemrelaterade händelser (5,7 %).

I två kliniska studier med öppen exponering av Lokelma upp till 1 år hos 874 patienter rapporterades följande händelser vara relaterade enligt prövarna: Händelser i mag-tarmkanalen

(förstoppning [2,9 %], illamående [1,6 %], diarré [0,9 %], buksmärtor/uppsvälld mage [0,5 %] och kräkningar [0,5 %]), och överkänslighetsreaktioner (hudutslag [0,3 %] och pruritus [0,1 %]). Händelserna var milda till måttliga, inga rapporterades vara allvarliga och försvann generellt av sig självt medan patienten fortsatte behandlingen. På grund av den öppna studiedesignen kan ett orsakssamband mellan dessa händelser och Lokelma inte fastställas slutgiltigt.

I kliniska studier utförda i länder med en huvudsakligen asiatisk population förekom förstoppning med en uppskattad frekvens på 8,9 % hos patienter utan dialysbehandling som fick Lokelma. Förstoppningen åtgärdades med dosjustering eller utsättning av behandlingen.

Biverkningslista i tabellform

Säkerhetsprofilen för Lokelma har utvärderats i kliniska prövningar som har innefattat 1 760 patienter där 507 patienter har exponerats i ett år.

Biverkningarna som identifierats i kliniska prövningar och rapporter efter godkännandet för försäljning visas i tabell 1. Biverkningar som listas nedan klassificeras enligt frekvens och organsystem. Följande konvention användes för frekvens av biverkningar: Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1. Lista över biverkningar i kliniska studier och rapporter efter godkännandet för försäljning

Klassificering av organsystem	Vanliga
Metabolism och nutrition	Hypokalemi
Magtarmkanalen	Förstoppning
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Ödemrelaterade händelser

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hypokalemi

I kliniska prövningar fick 4,1 % av Lokelma-patienterna hypokalemi med ett serumkaliumvärde under 3,5 mmol/l, som åtgärdades med dosjustering eller utsättning av Lokelma.

Ödemrelaterade händelser

Ödemrelaterade händelser, inklusive vätskeretention, allmänna ödem, hypervolemi, lokaliserat ödem, ödem, perifert ödem och perifer svullnad rapporterades av 5,7 % av Lokelma-patienterna. Händelserna observerades endast i underhållsfasen och var vanligare hos patienter som behandlades med 15 g. Upp till 53 % hanterades genom insättning av ett diuretikum eller justering av en diuretikados. Återstoden behövde inte behandlas.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

Överdoser

Överdoser med natrium-zirkonium-cyklosilikat kan leda till hypokalemi. Serumkalium bör kontrolleras och kaliumtillskott bör ges efter behov.

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Natrium-zirkonium-cyklosilikat är ett icke-absorberat, icke-polymert oorganiskt pulver med en enhetlig mikroporstruktur som företrädesvis fångar upp kalium i utbyte mot väte- och natriumkatjoner. Natrium-zirkonium-cyklosilikat är högt selektivt för kaliumjoner, även i närvaro av andra katjoner, såsom kalcium och magnesium, *in vitro*. Natrium-zirkonium-cyklosilikat fångar upp kalium i hela mag-tarmkanalen och minskar koncentrationen av fritt kalium i mag-tarmkanalens lumen, och därigenom sänks serumkaliumnivåerna och kaliumutsöndringen i avföringen ökas för att korrigera hyperkalemi.

Farmakodynamisk effekt

Natrium-zirkonium-cyklosilikat börjar minska serumkaliumkoncentrationerna så snart som en timme efter intag och normokalemi kan vanligtvis uppnås inom 24 till 48 timmar. Natrium-zirkonium-cyklosilikat påverkar inte koncentrationerna av serumkalcium eller -magnesium, eller natriumutsöndring i urinen. Det finns ett nära samband mellan serumkaliumnivåerna vid behandlingsstart och effektstorleken; patienter med högre

serumkaliumnivåer vid behandlingsstart har större minskningar av serumkalium. Det sker en minskning av kaliumutsöndringen i urin vilket är en följd av minskad serumkaliumkoncentration. I en studie på friska försökspersoner som fick 5 g eller 10 g Lokelma en gång dagligen under fyra dagar, åtföljdes en dosberoende minskning av serumkaliumkoncentration och total kaliumutsöndring i urinen, av genomsnittliga ökningar av kaliumutsöndring i avföringen. Inga statistiskt signifikanta förändringar av natriumutsöndringen i urinen observerades.

Inga studier har utförts för att undersöka farmakodynamiken när natrium-zirkonium-cyklosilikat administreras med eller utan mat.

Natrium-zirkonium-cyklosilikat har också visats binda ammonium *in vitro* och *in vivo* och därigenom avlägsnas ammonium och serumbikarbonatnivåerna ökar. De patienter som behandlats med Lokelma hade ökade bikarbonatnivåer med 1,1 mmol/l vid 5 g en gång dagligen, 2,3 mmol/l vid 10 g en gång dagligen, och 2,6 mmol/l vid 15 g en gång dagligen jämfört med en genomsnittlig ökning på 0,6 mmol/l för dem som fick placebo. I en miljö där andra faktorer som påverkar renin och aldosteron inte var kontrollerade, visade Lokelma en dosberoende förändring i medelnivåerna av serumaldosteron (intervallet: -30 % till -31 %) jämfört med gruppen med placebo (+14 %). Ingen enhetlig effekt på systoliskt och diastoliskt blodtryck har observerats.

En genomsnittlig minskning av blodureakväve (BUN) observerades dessutom i grupperna som fick 5 g (1,1 mg/dl) och 10 g (2,0 mg/dl) tre gånger dagligen jämfört med små genomsnittliga ökningar i grupperna med placebo (0,8 mg/dl) och med låg dos natrium-zirkonium-cyklosilikat (0,3 mg/dl).

Klinisk effekt och säkerhet

De kaliumsänkande effekterna av Lokelma har visats i tre randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade studier på patienter med hyperkalemi. I samtliga tre studier testades den initiala effekten av Lokelma för att korrigera hyperkalemi under en 48-timmarsperiod och i två studier testades även underhåll av den normokalemieffekt som uppnåts. Underhållsstudierna inkluderade patienter med kronisk njursjukdom (58 %), hjärtsvikt (10 %), diabetes mellitus (62 %) och användning av RAAS-hämmande behandling (68 %). Dessutom testades den långsiktiga säkerheten för Lokelma i två öppna underhållsstudier. Dessa fem studier omfattade 1 760 patienter som fått Lokelma-doser; 507 exponerades under minst 360 dagar. Effekt och säkerhet av Lokelma har dessutom studerats i en dubbelblind, placebokontrollerad studie på 196 kroniska hemodialyspatienter med hyperkalemi, som fick doser med Lokelma i 8 veckor. I studierna minskade Lokelma serumkalium och upprätthöll normala serumkaliumnivåer oberoende av den underliggande orsaken till hyperkalemi, ålder, kön, etnisk tillhörighet, samtidig sjukdom eller samtidig användning av RAAS-hämmare. Inga kostbegränsningar infördes; patienterna instruerades att fortsätta med sin vanliga kost utan några angivna ändringar.

Studie 1

En tvådelad, placebokontrollerad korrektions- och underhållsstudie
En dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad klinisk studie i två delar med 753 patienter (genomsnittsålder 66 år, intervall 22 till 93 år) med hyperkalemi (5 till $\leq 6,5$ mmol/l, genomsnittligt

kaliumvärde vid baslinjen 5,3 mmol/l), som innefattade patienter med kronisk njursjukdom, hjärtsvikt, diabetes mellitus och de som fick behandling med RAAS-hämmare.

Under korrektionsfasen randomiserades patienterna till att få Lokelma (1,25 g, 2,5 g, 5 g eller 10 g) eller placebo, administrerat tre gånger dagligen under de första 48 timmarna (tabell 2).

Tabell 2. Korrektionsfas (studie 1): Procentandel patienter med normokalemi efter 48 timmar med Lokelma

		Lokelma-dos (tre gånger dagligen)			
	Placebo	1,25 g	2,5 g	5 g	10 g
N	158	154	141	157	143
Baslinje-serumkalium, mmol/l	5,3	5,4	5,4	5,3	5,3
Normokalemi efter 48 timmar, %	48	51	68	78	86
p-värde kontra placebo		NS	<0,001	<0,001	<0,001

NS: icke signifikant

Lokelma 10 g tre gånger dagligen sänkte serumkalium med 0,7 mmol/l efter 48 timmar ($p < 0,001$ jämfört med placebo); en statistiskt signifikant 14 % minskning av kalium observerades en timme efter den första dosen. Patienter med högre kaliumnivåer vid starten svarade bättre på Lokelma. Patienter med kaliumnivåer på över 5,5 mmol/l före start av behandling (genomsnittlig baslinje

5,8 mmol/l) hade en genomsnittlig minskning på 1,1 mmol/l efter 48 timmar medan de med kaliumnivåer på eller under 5,3 mmol/l vid behandlingsstart hade en genomsnittlig minskning på 0,6 mmol/l vid den högsta dosen.

Patienter som blev normokalemiska efter att ha fått Lokelma under korrektionsfasen återsrandomiserades till att få placebo en gång dagligen eller Lokelma en gång dagligen i samma dosnivå som de hade fått tre gånger dagligen under korrektionsfasen (tabell 3).

Tabell 3. Underhållsfas (12 dagar, studie 1): Genomsnittligt antal dagar med normokalemi

	Behandling i underhållsfas (en gång dagligen)				
	Placebo		Lokelma		P-värde kontra placebo
Korrektionsfas Lokelma-dos	n	Dagar	n	Dagar	
1,25 g tre gånger dagligen	41	7,6	49	7,2	NS
2,5 g tre gånger dagligen	46	6,2	54	8,6	0,008
5 g tre gånger dagligen	68	6,0	64	9,0	0,001
	61	8,2	63	10,2	0,005

10 g tre gånger dagligen					
--------------------------	--	--	--	--	--

NS: icke signifikant

Vid slutet av underhållsperioden, när Lokelma inte längre administrerades, ökade de genomsnittliga kaliumnivåerna nästan till nivåerna vid baslinjen.

Studie 2

En multifas-, placebokontrollerad studie av underhållsbehandling med en ytterligare öppen fas

I korrektionsfasen av studien fick 258 patienter med hyperkalemi (baslinjegenomsnitt 5,6, intervall 4,1-7,2 mmol/l) 10 g Lokelma administrerat tre gånger dagligen under 48 timmar. Minskningar i kalium observerades 1 timme efter den första dosen på 10 g Lokelma. Mediantiden till normokalemi var 2,2 timmar med 66 % av patienter som uppnådde normokalemi vid 24 timmar och 88 % vid 48 timmar. Patienter med svårare hyperkalemi fick högre doser; serumkalium sjönk med 0,8, 1,2 och 1,5 mmol/l hos patienter med serumkaliumnivåer på <5,5, 5,5 till 5,9 och ≥ 6 mmol/l vid baslinjen.

Patienter som fick normokalemi (kaliumnivåer mellan 3,5 och 5 mmol/l) randomiserades med dubbelblind metod till en av tre doser Lokelma [5 g (n = 45), 10 g (n = 51) eller 15 g (n = 56)] eller placebo (n = 85) som administrerades en gång dagligen under 28 dagar (den dubbelblinda randomiserade utsättningsfasen).

Andelen patienter med genomsnittlig serumkaliumnivå <5,1 mmol/l från studiedag 8-29 (treveckorsperiod) var större vid de

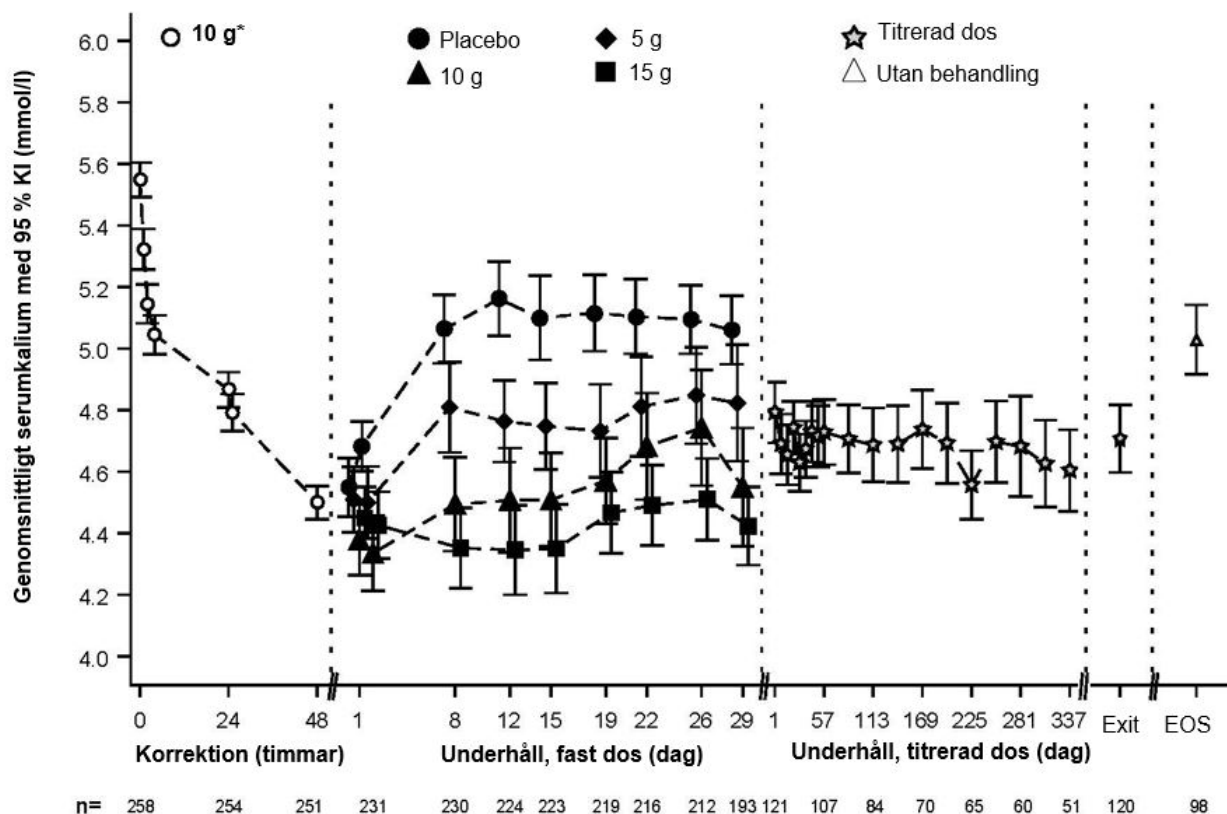
dagliga doserna på 5 g, 10 g och 15 g av Lokelma (80 %, 90 % och 94 %), jämfört med placebo (46 %). Det skedde en minskning av serumkalium på i genomsnitt 0,77 mmol/l, 1,10 mmol/l, 1,19 mmol/l respektive 0,44 mmol/l och andelen patienter som fortsatt var normokalemiska var 71 %, 76 %, 85 % och 48 % som fick doser på 5 g, 10 g och 15 g en gång dagligen av Lokelma respektive placebo .

Resultat vid underhållsstudie med titrering av Lokelma (öppen): 123 patienter ingick i den öppna fasen på 11 månader. Andelen patienter med genomsnittliga serumkaliumnivåer $<5,1$ mmol/l var 88 %, genomsnittlig serumkaliumnivå var 4,66 mmol/l och andelen serumkaliummätningar under 3,5 mmol/l var mindre än 1 %; mellan 3,5 och 5,1 mmol/l var 77 %; och mellan 3,5 och 5,5 mmol/l var 93 %, oavsett andra faktorer som skulle kunna påverka serumkaliumvärdet. Behandlingen avslutades vid studiens slut (dag 365).

Kaplan-Meier-estimat av tiden fram till återfall i underhållsfasen visade på ett dosberoende i tid fram till återfall med en mediantid för 5 g-dosen på mellan 4 och 21 dagar beroende på serumkaliumvärdena vid baslinjen. Serumkalium bör övervakas regelbundet och Lokelma-dosen bör titreras så som beskrivs i avsnitt Dosering.

Figur 1 visar de genomsnittligt serumkalium under studiens korrektions- och underhållsfaser.

Figur 1: Korrektions- och underhållsfaser (studie 2): genomsnittligt serumkalium över tid med 95 % KI



Exit = Sista besöket inom 1 dag från sista dosen, EOS = Studiens slut (End of Study) (7 dagar +/- 1 dag efter sista dosen)

*Given 3 gånger dagligen

Studie 3

En studie av patienter med kronisk njursjukdom med hyperkalemi
 Denna studie var en dubbelblind placebokontrollerad doseskalering studie med 90 patienter (60 Lokelma-patienter, 30 kontroller) med eGFR mellan 30-60 ml/min/1,73 m² vid baslinjen och hyperkalemi (serumkalium 5,2 mmol/l vid baslinjen, inom intervallet 4,6-6 mmol/l). Patienterna randomiserades till att få eskalerande doser av Lokelma (0,3 g, 3 g och 10 g) eller placebo, som administrerades tre gånger om dagen med måltider i två till fyra dagar. Det primära effektmåttet var förändringstakten i serumkaliumnivåerna från baslinjen under de första 2 dagarnas behandling. Prövningen nådde det primära effektmåttet vid doser på 3 g och 10 g Lokelma jämfört med placebo. Lokelma i doser på

10 g och 3 g gav genomsnittliga maximala minskningar på respektive 0,92 mmol/l och 0,43 mmol/l. Insamling av dygnsurin visade att Lokelma minskade urinkaliumutsöndringen från baslinjen med 15,8 mmol/24 timmar jämfört med ökningen med placebo på 8,9 mmol/24 timmar ($p < 0,001$). Natriumutsöndringen var oförändrad jämfört med placebo (Lokelma 10 g, ökning med 25,4 mmol/24 timmar jämfört med ökning med placebo på 36,9 mmol/24 timmar (NS)).

Studie 4

En två-fas, multicenter, multipel dos, öppen säkerhets- och effektstudie

De långsiktiga (upp till 12 månader) effekterna av Lokelma undersöktes i denna studie hos 751 patienter med hyperkalemi (baslinjegenomsnitt 5,59 mmol/l; intervall 4,3-7,6 mmol/l). Komorbiditeter inkluderade kronisk njursjukdom (65 %), diabetes mellitus (64 %), hjärtsvikt (15 %) och hypertension (83 %). Användning av diuretika och RAAS-hämmande läkemedel rapporterades av 51 % respektive 70 % av patienterna. Under korrektionsfasen fick patienterna 10 g Lokelma tre gånger dagligen under minst 24 timmar och upp till 72 timmar. Patienter som uppnådde normokalemi ($\geq 3,5$ till $\leq 5,0$ mmol/l) inom 72 timmar gick in i underhållsfasen av studien. Alla patienter som deltog i underhållsfasen fick en startdos på 5 g Lokelma en gång dagligen, vilken kunde ökas i steg om 5 g dagligen (till högst 15 g en gång dagligen) eller minskas (minst 5 g en gång varannan dag) baserat på titreringsregimen.

Normokalemi uppnåddes hos 494/748 (66 %), 563/748 (75 %) och 583/748 (78 %) av patienterna efter 24, 48 och 72 timmars dosering i korrektionsfasen med en genomsnittlig minskning av

serumkalium på 0,81 mmol/l, 1,02 mmol/l och 1,10 mmol/l vid 24 (n = 748), 48 (n = 104) respektive 72 (n = 28) timmar. Normokalemi berodde på kaliumkoncentration vid baslinjen. Patienter med den högsta serumkaliumkoncentrationen vid baslinjen hade den mest framträdande minskningen efter behandlingsstart med studieläkemedlet, men den lägsta andelen patienter som uppnådde normokalemi. 126 patienter hade en serumkaliumkoncentration vid baslinjen $\geq 6,0$ mmol/l (genomsnittligt serumkalium vid baslinjen 6,28 mmol/l). Dessa patienter hade en genomsnittlig minskning på 1,37 mmol/l vid slutet av korrektionsfasen.

Tabell 4. Korrektionsfas (Studie 4): Andel patienter med serumkaliumkoncentrationer $\geq 3,5$ till $\leq 5,0$ mmol/l, eller $\geq 3,5$ till $\leq 5,5$ mmol/l, på studiedag för korrektionsfas – ITT-population

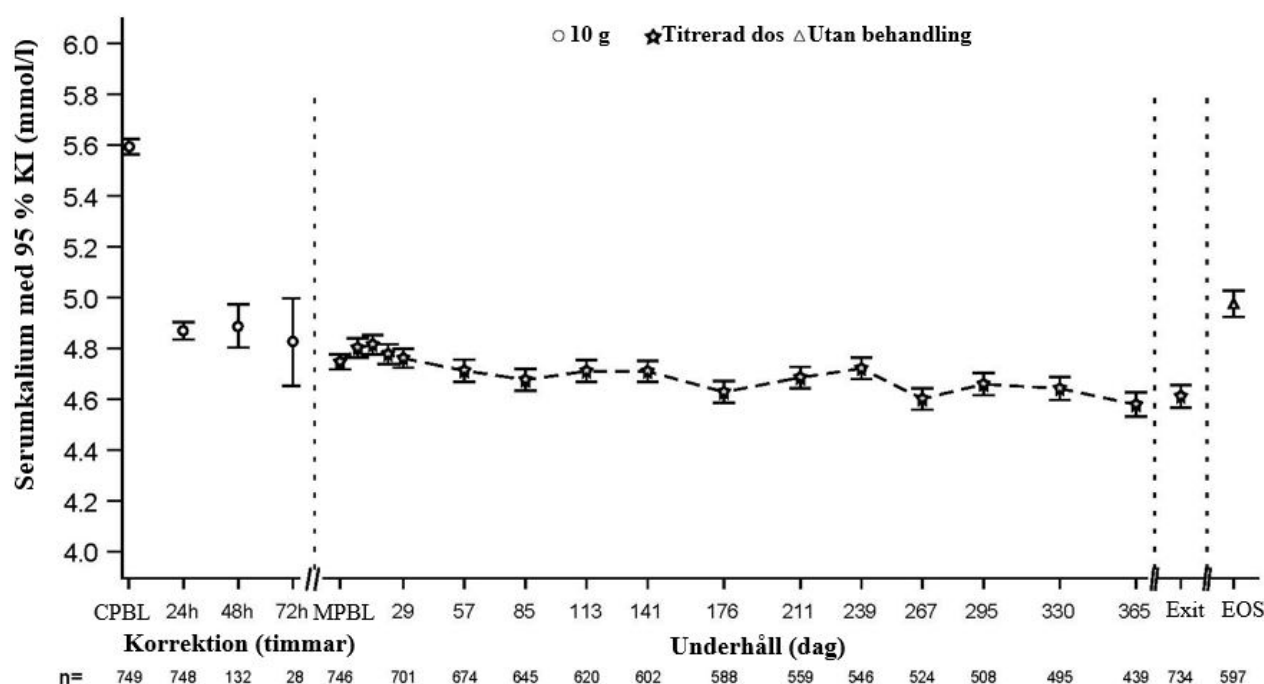
Korrektionsfas (KF)	Lokelma 10 g tre gånger dagligen (N = 749)					
	Serumkalium $\geq 3,5$ till $\leq 5,0$ mmol/l			Serumkalium $\geq 3,5$ till $\leq 5,5$ mmol/l		
	n/N	Andel	95 % KI	n/N	Andel	95 % KI
KF vid 24 timmar	494/748	0,660	0,625, 0,694	692/748	0,925	0,904, 0,943
KF vid 48 timmar	563/748	0,753	0,720, 0,783	732/748	0,979	0,965, 0,988
KF vid 72 timmar/KF Sista	583/748	0,779	0,748, 0,809	738/748	0,987	0,976, 0,994

Notera: En patient hade ett värde efter dosering som var mer än 1 dag efter sista dosen. Därför var patienten valbar till korrektionsfasens ITT-population; tidpunkten uteslöts dock från analysen.

Normokalemi bibehölls medan patienterna stod kvar på läkemedel, och genomsnittligt serumkalium ökade efter seponering. 89 % av patienterna som använde RAAS-hämmare vid baslinjen avbröt inte den RAAS-hämnande behandlingen och 74 % kunde upprätthålla samma dos under underhållsfasen. Bland patienterna som inte använde RAAS-hämmare vid baslinjen kunde 14 % initiera denna behandling. 75,6 % av patienterna upprätthöll normokalemi under underhållsfasen, trots användning av RAAS-hämmare.

Figur 2 illustrerar genomsnittligt serumkalium under korrektions- och underhållsfasen i studien.

Figur 2: Korrektions- och underhållsfas i 12-månaders öppen studie (Studie 4) – genomsnittligt serumkalium över tid med 95 % KI



CPBL = Correction Phase Baseline, MPBL = Maintenance Phase Baseline

Exit = Sista besöket inom 1 dag från sista dosen, EOS = Studiens slut (End of Study) (7 dagar +/- 1 dag efter sista dosen)

Studie 5

En randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie på patienter under kronisk hemodialys

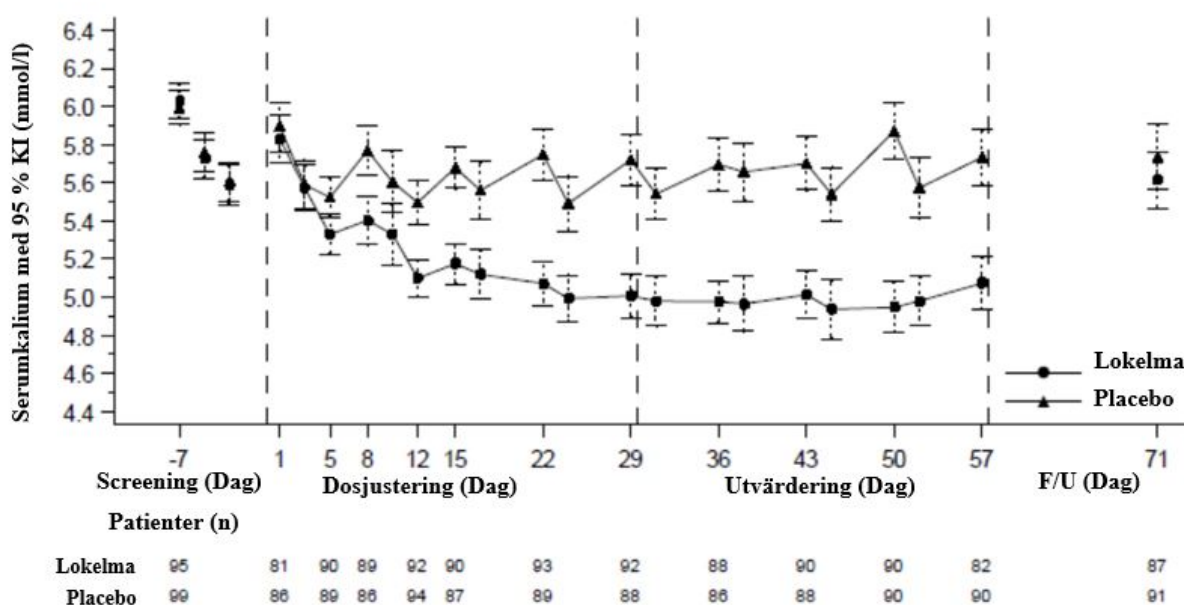
I denna studie randomiserades 196 patienter (genomsnittlig ålder 59 år, i intervallet 20 till 86 år) med terminal njursjukdom och under stabil dialys i minst 3 månader samt kvarstående hyperkalemi före dialys, till behandling med Lokelma 5 g eller placebo en gång dagligen på dialysfria dagar. Vid randomiseringen var genomsnittliga serumkaliumnivåer 5,8 mmol/l (intervall 4,2-7,3 mmol/l) i Lokelmagruppern och 5,9 mmol/l (intervall 4,2-7,3 mmol/l) i placebogruppern. För att uppnå serumkaliumnivåer mellan 4,0-5,0 mmol/l före dialys under dosjusteringsperioden (initiala 4 veckor) kunde dosen justeras varje vecka med stegvis ökningar med 5 g upp till 15 g en gång dagligen (på dialysfria dagar) baserat på serumkaliumvärdet före dialys, uppmätt efter LIDI. Dosen som nåddes vid slutet av dosjusteringsperioden bibehölls genom den efterföljande 4 veckor långa utvärderingsperioden. Vid slutet av dosjusteringsperioden stod 37 %, 43 % och 19 % på Lokelma 5 g, 10 g respektive 15 g. Andelen responders, definierat som de patienter som bibehöll serumkaliumnivåer mellan 4,0 och 5,0 mmol/l före dialys vid minst 3 av 4 dialysbehandlingar efter LIDI, och som inte fick någon undsättande (rescue) behandling under utvärderingsperioden, var 41 % i Lokelmagruppern och 1 % i placebogruppern ($p = 0,001$) (se figur 3).

I post hoc-analyser var antalet gånger som patienterna hade serumkaliumnivåer mellan 4,0 och 5,0 mmol/l efter LIDI under utvärderingsperioden högre i Lokelmagruppern. 24 % av patienterna i Lokelmagruppern och inga patienter i placebogruppern låg inom detta intervall vid alla 4 besök. Post hoc-analysen visade

att andelen patienter som bibehöll serumkaliumnivåer mellan 3,5 och 5,5 mmol/l vid minst 3 av 4 dialysbehandlingar efter LIDI under utvärderingsperioden var 70 % i Lokelmagruppen och 21 % i placebogruppen.

Vid slutet av behandlingen var genomsnittlig serumkaliumnivå efter dialys 3,6 mmol/l (intervall 2,6-5,7 mmol/l) i Lokelmagruppen och 3,9 mmol/l (intervall 2,2-7,3 mmol/l) i placebogruppen. Det var ingen skillnad mellan Lokelma- och placebogruppen med avseende på viktökning mellan dialystillfällena (interdialytic weight gain, IDWG). IDWG definierades som vikt före dialys minus vikt efter dialys vid det tidigare dialystillfället och mättes efter LIDI.

Figur 3: Genomsnittliga serumkaliumnivåer före dialys över tid hos patienter under kronisk dialysbehandling



F/U- uppföljningsperiod

Felstaplarna motsvarar 95 % konfidensintervall.

n = Antal patienter utan avsaknade kaliummätningar vid ett visst besök.

Pediatriisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Lokelma för en eller flera grupper av den pediatriiska populationen för hyperkalemi (information om pediatriisk användning finns i avsnitt Dosering).

Farmakokinetik

Absorption

Natrium-zirkonium-cyklosilikat är en oorganisk, olöslig förening som inte är föremål för enzymatisk metabolism. Dessutom har kliniska prövningar visat att det inte absorberas systemiskt. En *in vivo*-massbalansstudie på råttor visade att natrium-zirkonium-cyklosilikat återfanns i avföringen utan tecken på systemisk absorption. På grund av dessa faktorer och dess olöslighet, har inga *in vivo*- eller *in vitro*-studier genomförts för att undersöka dess effekt på cytokrom P450 (CYP450) -enzymer eller -transportörraktivitet.

Eliminering

Natrium-zirkonium-cyklosilikat elimineras via avföringen.

Prekliniska uppgifter

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Lokelma 5 g pulver till oral suspension

1 påse innehåller 5 g natrium-zirkonium-cyklosilikat

Varje 5 g påse innehåller cirka 400 mg natrium.

Lokelma 10 g pulver till oral suspension

1 påse innehåller 10 g natrium-zirkonium-cyklosilikat

Varje 10 g påse innehåller cirka 800 mg natrium.

Förteckning över hjälpämnen

Inga.

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Natriumzirkoniumcyklosilikat

Miljörisk: Användning av elektrolyter bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

Detaljerad miljöinformation

Sodium Zirconium Cyclosilicate is a non-absorbed, non-polymer inorganic powder with a uniform micropore structure that preferentially captures potassium in exchange for hydrogen and sodium cations.

According to the European Medicines Agency guideline (Ref. 1) on environmental risk assessments for pharmaceuticals (EMA/CHMP/SWP/4447/00), vitamins, electrolytes, amino acids, peptides, proteins, carbohydrates, lipids, vaccines and herbal medicinal products are exempted because they are unlikely to result in significant risk to the environment.

Enligt den europeiska läkemedelsmyndigheten EMA:s riktlinjer för miljöriskbedömningar av läkemedelssubstanser (EMA/CHMP/SWP/4447/00), är vitaminer, elektrolyter, aminosyror, peptider, proteiner, kolhydrater, lipider, vacciner och växtbaserade läkemedel undantagna då de inte bedöms medföra någon betydande risk för miljön.

This justifies the phrase:

Use of electrolytes has been considered to result in insignificant environmental impact.

In Swedish: Användning av elektrolyter bedöms inte medföra någon miljöpåverkan.

References

1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use. EMEA/CPMP/SWP/4447/00 corr². 1 June 2006

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år

Särskilda förvaringsanvisningar

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Pulver till oral suspension.

Vitt till grått pulver.

Förpackningsinformation

Pulver till oral suspension 5 g Vitt till grått pulver

30 styck påse, 2564:09, (F)

Pulver till oral suspension 10 g Vitt, friflytande pulver,
huvudsakligen fritt från stoft och partiklar.

30 styck påse, 3666:42, (F)

Följande produkter har även parallelldistribuerade förpackningar:

Pulver till oral suspension 5 g

Pulver till oral suspension 10 g