

LOKELMA[®]
ciclossilicato de zircônio sódico

AstraZeneca do Brasil Ltda.

Sachês de pó para suspensão oral

5 g

LOKELMA[®]
ciclossilicato de zircônio sódico

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

LOKELMA[®]
ciclossilicato de zircônio sódico

APRESENTAÇÕES

Sachês com 5 g de pó para suspensão oral em embalagens contendo 30 ou 3 sachês.

VIA ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

LOKELMA[®] 5 g

Cada sachê contém 5 g de ciclossilicato de zircônio sódico hidratado (contém aproximadamente 400 mg de sódio). Não há excipientes.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

LOKELMA[®] é indicado para o tratamento da hipercalemia em pacientes adultos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia e segurança clínica

Os efeitos redutores de potássio de LOKELMA[®] foram demonstrados em três ensaios randomizados, duplo-cegos, controlados com placebo em pacientes com hipercalemia. Os três estudos avaliaram o efeito inicial de LOKELMA[®] para corrigir a hipercalemia durante um período de 48 horas e dois dos estudos também avaliaram

a manutenção do efeito da normocalemia obtida. Os estudos de manutenção incluíram pacientes com doença renal crônica (58%), insuficiência cardíaca (10%), diabetes mellitus (62%) e em terapia com inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona - SRAA (68%). O total de 1760 pacientes receberam doses de LOKELMA[®], sendo 507 pacientes expostos por pelo menos 360 dias. Além disso, a eficácia e segurança de LOKELMA[®] foi estudada em um estudo duplo-cego controlado por placebo de 196 pacientes em hemodiálise crônica com hipercalemia, que receberam doses de LOKELMA[®] por 8 semanas. Nos estudos, LOKELMA[®] reduziu o potássio sérico e manteve a normocalemia independentemente da causa subjacente da hipercalemia, idade, sexo, raça, comorbidades ou utilização concomitante de inibidores do SRAA. Não foram impostas restrições na dieta; os pacientes foram instruídos a continuar a sua dieta normal sem quaisquer alterações específicas.

Um estudo com duas etapas randomizado, duplo-cego, controlado por placebo

Neste estudo, 753 pacientes (idade média de 66 anos, intervalo de 22 a 93 anos) com hipercalemia (5,0 - ≤6,5 mmol/L, valor basal médio de potássio de 5,3 mmol/L) foram randomizados para receber LOKELMA[®] 1,25 g, 2,5 g, 5 g ou 10 g ou placebo três vezes ao dia nas 48 horas iniciais.

LOKELMA[®] mostrou reduções dose-dependentes nos níveis de potássio sérico nas concentrações de 2,5 g, 5 g e 10 g dentro de horas da administração da primeira dose (Tabela 1). Reduções estatisticamente significantes nos níveis de potássio foram observadas 1 hora após a primeira dose de 10 g de LOKELMA[®]. A redução média no potássio sérico foi de -0.7 mmol/L e 86% dos pacientes apresentaram valores de potássio normais dentro de 48 horas com uma dose de 10 g. Os pacientes com níveis basais de potássio mais elevados apresentaram uma maior resposta a LOKELMA[®]. Os pacientes com níveis de potássio pré-tratamento superiores a 5,5 mmol/L (média do valor basal de 5,8 mmol/L) obtiveram um decréscimo médio de 1,1 mmol/l em 48 horas, enquanto os pacientes com níveis de potássio basais inferiores ou iguais a 5,3 mmol/L obtiveram um decréscimo médio de 0,6 mmol/l com a dose mais elevada. A redução dos níveis de potássio foi semelhante entre os pacientes com doença renal crônica, insuficiência cardíaca, diabetes mellitus e entre aqueles em terapia com inibidores do SRAA (bloqueadores dos receptores da angiotensina, inibidores da enzima conversora da angiotensina, antagonistas da aldosterona).

Tabela 1 Alteração dos níveis de potássio na fase aguda a partir da avaliação basal em 48 horas

Alteração média no potássio sérico em mmol/L (Intervalos de confiança de 95%) Tamanho da amostra	Placebo	1,25g 3x/dia	2,5g 3x/dia	5g 3x/dia	10g 3x/dia
Todos os Pacientes	-0,2 (-0,3, -0,2) n=158	-0,3 (-0,4, -0,2) n=150	-0,5* (-0,5, -0,4) n=137	-0,5* (-0,6, -0,5) n=152	-0,7* (-0,8, -0,7) n=140
Potássio sérico basal <5,3 mmol/L	-0,2 (-0,2, -0,1) n=95	-0,2 (-0,3, -0,1) n=73	-0,4* (-0,5, -0,3) n=71	-0,4* (-0,5, -0,3) n=87	-0,6* (-0,7, -0,5) n=92
Potássio sérico basal 5,4-5,5 mmol/L	-0,4 (-0,5, -0,2) n=22	-0,4 (-0,5, -0,2) n=37	-0,5 (-0,6, -0,4) n=29	-0,7* (-0,8, -0,5) n=36	-1,0* (-1,1, -0,8) n=26
Potássio sérico basal >5,5 mmol/L	-0,4 (-0,6, -0,3) n=40	-0,3 (-0,5, -0,2) n=40	-0,6 (-0,7, -0,4) n=37	-0,9* (-1,0, -0,7) n=29	-1,1* (-1,3, -0,9) n=22

*= valor-p <0,05

Os pacientes que atingiram a normocalemia (níveis de potássio entre 3,5 e 5,0 mmol/L) foram novamente randomizados para a mesma concentração da droga ativa ou para placebo administrados uma vez por dia durante 12 dias. Esta etapa do estudo atendeu aos desfechos de eficácia pré-definidos com as doses de 2,5 g, 5 g e 10 g comparado aos seus respectivos grupos de placebo. A eficácia foi consistente entre os subgrupos pré-especificados com insuficiência cardíaca, doença renal crônica e diabetes mellitus ou em pacientes sob terapia com inibidores do SRAA. Ao final do período de tratamento, quando LOKELMA® deixou de ser administrado, os níveis de potássio aumentaram para valores próximos aos basais.

Um estudo de manutenção com extensão, com múltiplas etapas, controlado com placebo

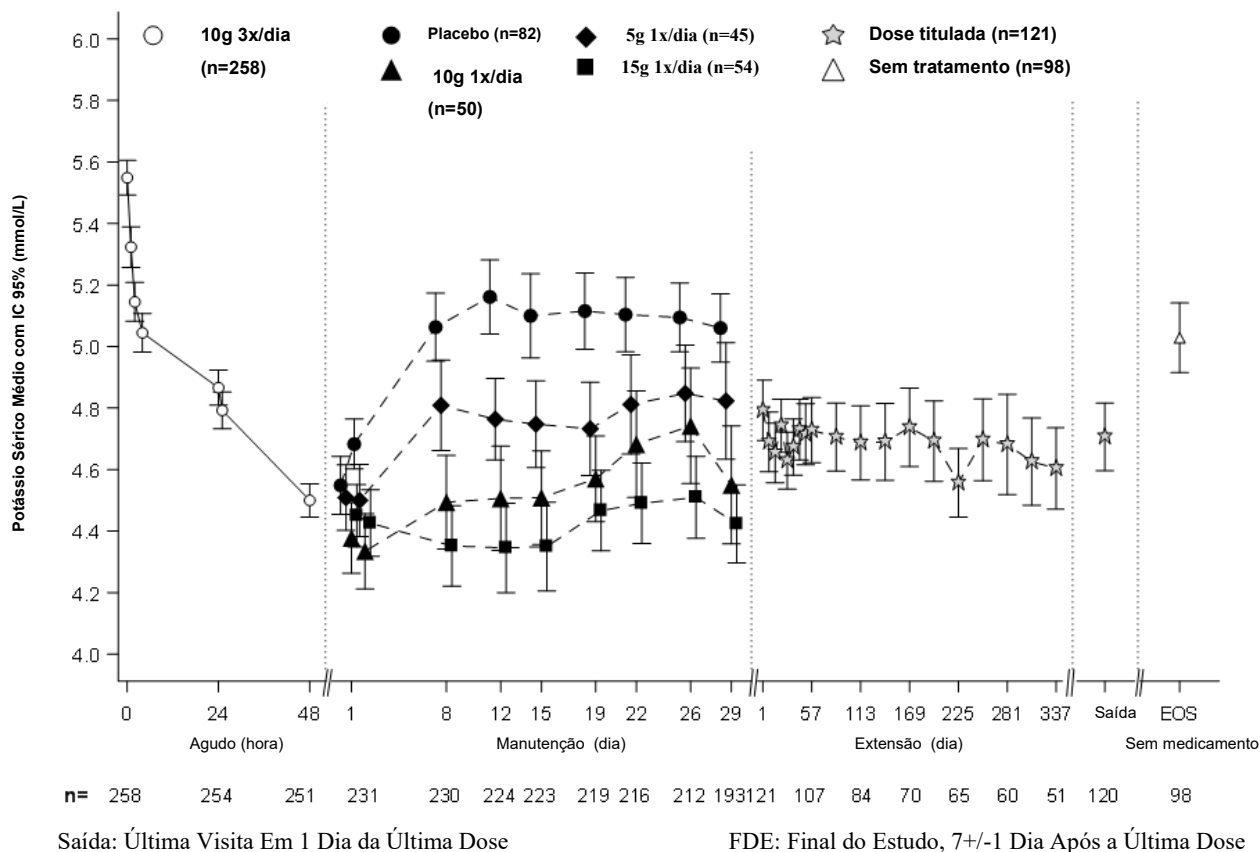
Na etapa de correção do estudo, 258 pacientes com hipercalemia (média do valor basal de 5,6; intervalo de 4,1-7,2 mmol/L) receberam 10 g de LOKELMA® administrado três vezes ao dia durante 48 horas. Foram observadas reduções no potássio 1 hora após a administração da primeira dose de 10 g de LOKELMA®. O tempo médio para atingir a normocalemia foi de 2,2 horas, com 84% dos pacientes atingindo a normocalemia dentro de 24 horas e 98% dentro de 48 horas. As respostas foram maiores em pacientes com hipercalemia mais grave; o potássio sérico

diminuiu 0,8, 1,2 e 1,5 mmol/L em pacientes com valores basais de potássio sérico < 5,5, 5,5-5,9 e \geq 6,0 mmol/L, respectivamente.

Os pacientes que atingiram a normocalemia (níveis de potássio entre 3,5 e 5,0 mmol/L) foram randomizados, de forma duplo-cega, para uma das três doses de LOKELMA[®] (5 g (n=45), 10 g (n=51) ou 15 g (n=56)) ou placebo (n=85) administrado uma vez ao dia durante 28 dias (etapa de descontinuação da randomização duplo-cega).

A proporção de indivíduos com média de potássio sérico < 5,1 mmol/L do 8^o ao 29^o Dia do Estudo foi maior com doses de 5 g, 10 g e 15 g de LOKELMA[®] uma vez ao dia (80%, 90% e 94%, respectivamente), comparado com o placebo (46%). Houve uma redução média no potássio sérico de 0,77 mmol/L, 1,10 mmol/L, 1,19 mmol/L e 0,44 mmol/L nos grupos tratados com as doses de 5 g, 10 g, 15 g de LOKELMA[®] uma vez por dia e placebo, respectivamente. Resultados da etapa de manutenção estendida (aberta): 123 pacientes participaram da etapa aberta de 11 meses. Os níveis médios de potássio sérico foram de 4,66 mmol/L ao longo do período de extensão. O tratamento foi descontinuado no fim do estudo (Dia 365). A Figura 1 apresenta os níveis médios de potássio sérico durante as etapas de correção e manutenção do estudo.

Figura 1: Etapas de correção e manutenção: Níveis médios de potássio sérico



A população em “intenção de tratar” inclui indivíduos com pelo menos uma medida do potássio sérico (S-K) válida a partir do Dia 8.

Um estudo de eficácia e segurança, em duas etapas, multicêntrico, aberto, com doses múltiplas

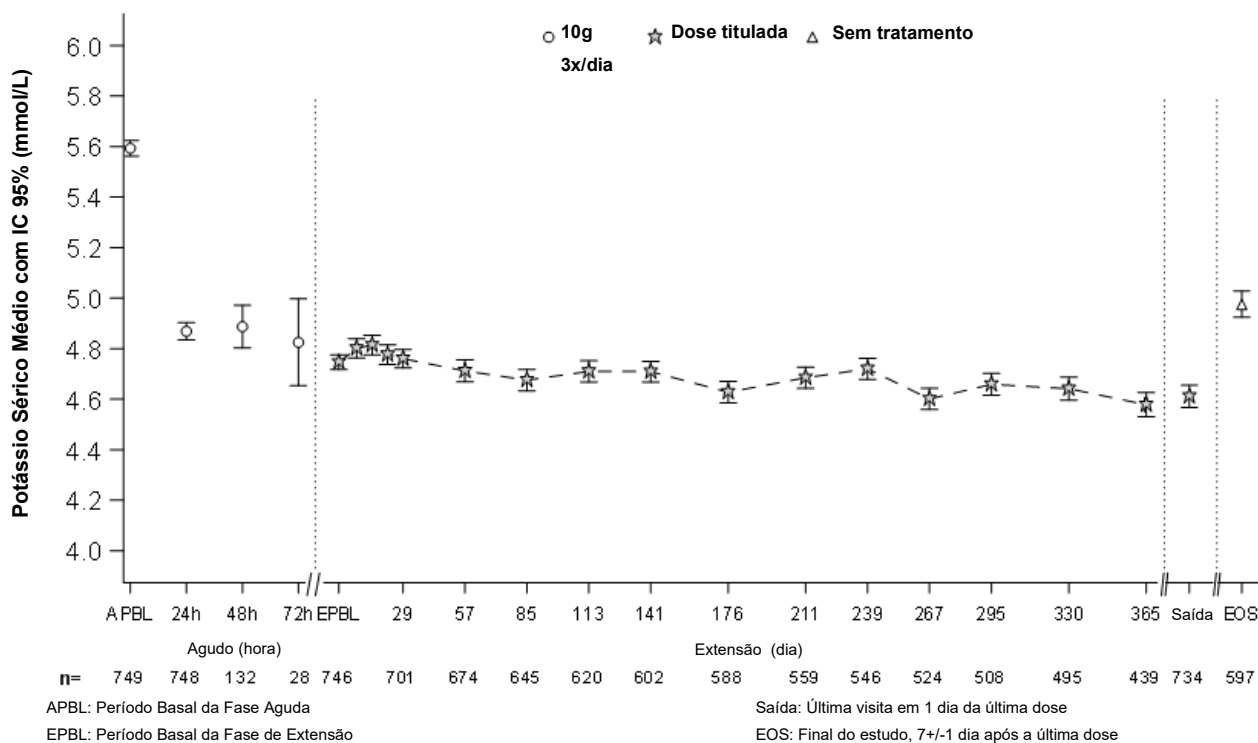
Os efeitos a longo prazo (até 12 meses) de LOKELMA[®] foram avaliados neste estudo em 751 indivíduos com hipercalemia (média basal de 5,59 mmol/L; intervalo de 4,3 - 7,6 mmol/L). As condições de comorbidade incluíram doença renal crônica (65%), diabetes mellitus (64%), insuficiência cardíaca (15%) e hipertensão (83%). O uso de diuréticos e inibidores do SRAA foi reportado por 51% e 70% dos indivíduos, respectivamente. Durante a etapa de correção, LOKELMA[®] foi administrado em uma dose de 10 g 3 vezes ao dia por um período de no mínimo 24 horas e até 72 horas. Os indivíduos que atingiram normocalemia (3,5-5,0 mmol/L, inclusive) dentro de 72 horas (n=746; 99%) foram incluídos na etapa de manutenção do estudo. Todos os indivíduos na etapa de manutenção receberam LOKELMA[®] em uma dose inicial diária de 5 g, que pode ser aumentada em

incrementos de 5 g ao dia (até o máximo de 15 g uma vez ao dia) ou diminuída (até o mínimo de 5 g em dias alternados) com base no regime de titulação.

A redução média do potássio sérico foi de 0,81 mmol/L, 1,02 mmol/L e 1,10 mmol/L em 24 (n=748), 48 (n=104) e 72 (n=28) horas, respectivamente. O total de 126 pacientes apresentavam níveis basais de potássio sérico ≥ 6.0 mmol/L (potássio basal médio de 6,28 mmol/L) e estes pacientes apresentaram uma redução média de 1.37 mmol/L ao final da etapa aguda.

A proporção de indivíduos com média de potássio sérico $\leq 5,1$ mmol/L entre os dias 85-365 da etapa de manutenção foi de 88% (IC 95% 0,857, 0,908) e $\leq 5,5$ mmol/L entre os dias 85-365 da etapa de manutenção foi de 99% (IC 95% 0,976, 0,995). A normocalemia foi mantida enquanto os pacientes permaneceram em tratamento com o medicamento e a média do potássio sérico aumentou após a descontinuação. Entre aqueles pacientes em terapia com inibidores do SRAA na avaliação basal, 89% não descontinuaram a terapia com inibidores do SRAA, 74% puderam manter a mesma dose durante a etapa de manutenção, e entre aqueles que não estavam em terapia com inibidores do SRAA na avaliação basal, 14% puderam iniciar esta terapia.

Figura 2: Estudo Aberto de 12 Meses com Etapas de Correção e Manutenção - Média do Potássio Sérico



A população em “intenção de tratar” inclui indivíduos com pelo menos uma medida do potássio sérico (S-K) válida a partir do Dia 8.

Um estudo em pacientes com doença renal crônica com hipercalemia

Este estudo foi um estudo de escalonamento de dose, duplo-cego, controlado com placebo em 90 pacientes (60 pacientes com LOKELMA®; 30 controles) com Taxa de Filtração Glomerular Estimada (TFGe) entre 30-60 ml/min/1,73 m² e hipercalemia (valor basal de potássio sérico de 5,2 mmol/l, intervalo de 4,6-6,0 mmol/L). Os pacientes foram randomizados para receber doses crescentes de LOKELMA® (0,3 g, 3 g e 10 g) ou placebo, administrado três vezes ao dia com alimentos durante dois a quatro dias. O desfecho primário foi a taxa de alteração no potássio sérico a partir da avaliação basal até os 2 primeiros dias de tratamento. O estudo atingiu o desfecho primário de eficácia com as doses de 3 g e 10 g de LOKELMA® comparado com o placebo. LOKELMA® na dose de 10 g e na dose de 3 g resultou em reduções máximas médias de 0,92 mmol/l e 0,43 mmol/l, respectivamente. As coletas de urina de 24 horas mostraram que LOKELMA® diminuiu a excreção urinária de potássio a partir da avaliação basal em 15,8 mmol/24 h em comparação com o aumento do placebo de 8,9 mmol/24 horas ($p < 0,001$). A excreção de sódio manteve-se inalterada relativamente ao placebo (10 g 3x/dia, aumento de 25,4 mmol/24 horas comparado com o placebo que aumentou em 36,9 mmol/24 horas (não significativo)).

Um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo em pacientes em hemodiálise crônica

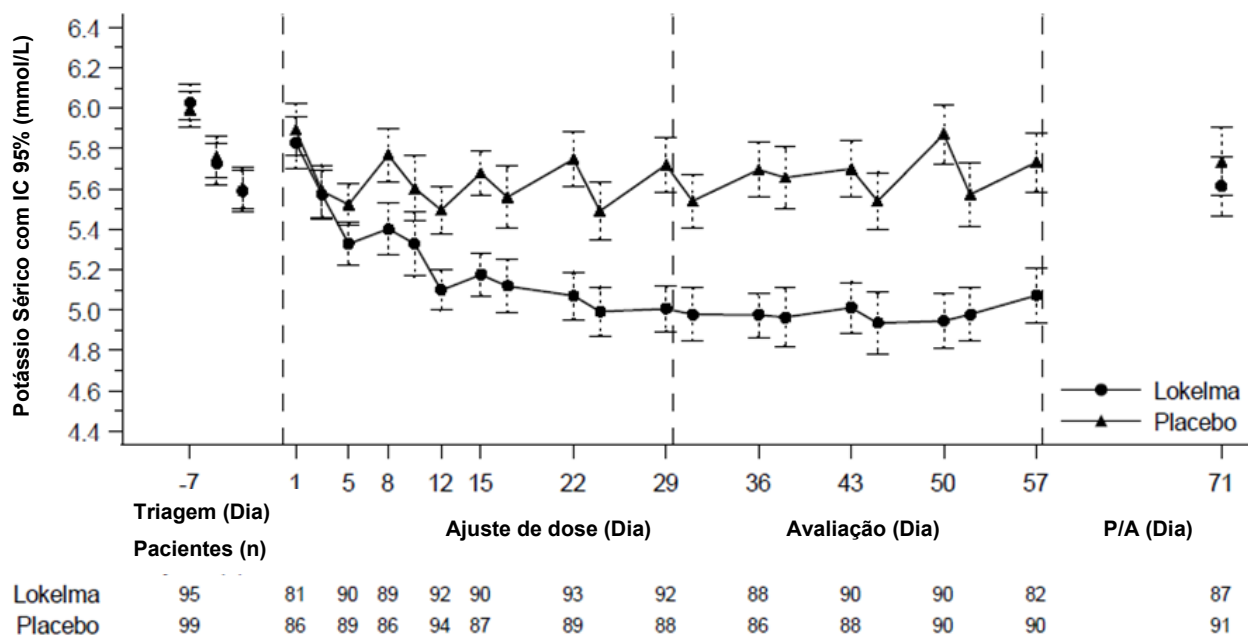
Neste estudo, 196 pacientes (idade média de 58 anos, faixa de 20 a 86 anos) com doença renal estágio terminal em diálise estável por pelo menos 3 meses e hipercalemia pré-diálise persistente foram randomizados para receber LOKELMA® 5 g ou placebo uma vez ao dia em dias em que não realizam diálise. Na randomização, os níveis séricos médios de potássio foram 5,8 mmol/L (variação de 4,2 - 7,3 mmol/L) no grupo de LOKELMA® e 5,9 mmol/L (variação de 4,2 - 7,3 mmol/L) no grupo do placebo. Para alcançar o nível sérico de potássio pré-diálise entre 4,0 - 5,0 mmol/L durante o período de ajuste da dose (4 semanas iniciais), a dose poderia ser ajustada semanalmente em incrementos de 5 g até 15 g uma vez ao dia com base na dosagem de potássio pré-diálise aferida após o longo intervalo interdialítico. A dose atingida ao final do período de ajuste de dose foi mantida ao longo do período de avaliação subsequente de 4 semanas. A proporção de respondedores, definidos como aqueles que mantiveram um potássio sérico pré-diálise entre 4,0 e 5,0 mmol/L em pelo menos 3 de 4 tratamentos de diálise após o longo intervalo interdialítico e que não receberam terapia de resgate durante o período de avaliação, foi de 41% no grupo de LOKELMA® e 1% no grupo do placebo ($p < 0,001$) (veja a Figura 3).

Em análises *post-hoc*, o número de vezes que os pacientes apresentaram potássio sérico entre 4,0 e 5,0 mmol/L após o longo intervalo interdialítico e durante o período de avaliação, foi maior no grupo de LOKELMA®. 24%

dos pacientes estavam dentro deste intervalo em todas as 4 visitas no grupo de LOKELMA® e nenhum no grupo do placebo. O número de pacientes que mantiveram o nível sérico de potássio entre 3,5 e 5,5 mmol/L após o longo intervalo interdialítico e durante o período de avaliação foi maior no grupo de LOKELMA®. Em todas as 4 visitas, o valor sérico de potássio estava dentro dessa faixa para 52% dos pacientes no grupo de LOKELMA® e para 5% dos pacientes no grupo do placebo, e por pelo menos 3 visitas o valor sérico de potássio estava dentro desse intervalo para 70% dos pacientes do grupo de LOKELMA® e 21% dos pacientes no grupo do placebo.

No final do tratamento, o nível sérico médio de potássio após a diálise foi de 3,6 mmol/L (intervalo 2,6 - 5,7 mmol/L) no grupo de LOKELMA® e de 3,9 mmol/L (intervalo 2,2 - 7,3 mmol/L) no grupo do placebo. Não houve diferença entre os grupos de LOKELMA® e de placebo no ganho de peso interdialítico, um marcador da retenção de sódio e líquido. O ganho de peso interdialítico foi definido como o peso pré-diálise menos o peso pós-diálise da sessão de diálise anterior e foi medido após o longo intervalo interdialítico.

Figura 3: Média dos níveis séricos de potássio pré-diálise ao longo do tempo em pacientes em diálise crônica



P/A - período de acompanhamento

As barras de erro exibidas correspondem a intervalos de confiança de 95%.

n = Número de pacientes com a medida do nível de potássio não ausentes em uma visita particular.

Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com grupos paralelos, multicêntrico, com duração de três meses para redução de potássio visando otimizar a terapia de inibição do SRAA na insuficiência cardíaca (PRIORITIZE HF)

Este foi um estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com objetivo de avaliar se um regime de tratamento contendo LOKELMA[®] permitiria que terapias inibidoras do Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) fossem tituladas para doses-alvo em 3 meses, em comparação com placebo, em pacientes com insuficiência cardíaca e hipercalemia ou em alto risco de desenvolvimento de hipercalemia. O desfecho primário do estudo foi a proporção de pacientes nas seguintes 4 categorias em 3 meses: Sem Inibidores da Enzima de Conversão de Angiotensina (IECA)/Bloqueadores do Receptor de Angiotensina (BRA)/Inibidores da neprilisina e do receptor de angiotensina (INRA) ou com menos da dose-alvo e sem Antagonista do Receptor Mineralocorticóide (ARM); IECA/BRA/INRA na dose-alvo e sem MRA; MRA com menos da dose-alvo; MRA na dose-alvo.

Pacientes com insuficiência cardíaca na Classe II-IV da *New York Heart Association* (NYHA) com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) $\leq 40\%$, TFGe de 20-59 mL/min/1,73 m² e potássio sérico de 4,0-5,5 mmol/L foram randomizados para receber LOKELMA[®] ou placebo (1:1) por 3 meses. A titulação ascendente do inibidor do SRAA para doses recomendadas pelas diretrizes foi incentivada, mas não obrigatória, e as titulações de dose do LOKELMA[®] ou placebo foram realizadas em paralelo para prevenir hipercalemia.

O estudo foi encerrado prematuramente durante a pandemia de Covid-19 devido a desafios de recrutamento e dificuldades para assegurar monitoramento adequado de segurança quando os pacientes não puderam comparecer às visitas de verificação do estudo e laboratório. Isso resultou em 182 pacientes randomizados, em oposição aos 280 planejados. O encerramento prematuro do estudo impede quaisquer conclusões firmes sobre o desfecho primário e outras medidas de eficácia.

Os dados de segurança deste estudo foram incluídos na análise agrupada de segurança (vide seção 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Estudo randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, com grupos paralelos para o manejo da hipercalemia em pacientes com insuficiência cardíaca sintomática com fração de ejeção reduzida, recebendo espironolactona (REALIZE-K)

Este foi um estudo de Fase 4, prospectivo, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo, com objetivo de determinar a eficácia e a segurança do LOKELMA[®] na otimização da terapia com antagonistas do receptor mineralocorticóide (ARM) em pacientes com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida. O desfecho primário foi a ocorrência de resposta ótima, definida como a combinação de potássio sérico na faixa normal (3,5-

5,0 mEq/L), com uma dose de espironolactona de ≥ 25 mg/dia, sem a necessidade de terapia de resgate para hipercalemia.

Este estudo recrutou adultos com diagnóstico estabelecido de insuficiência cardíaca (≥ 3 meses de duração, fração de ejeção do ventrículo esquerdo $\leq 40\%$ com sintomas da Classe II-IV da *New York Heart Association* NYHA) que estavam recebendo tratamento com Inibidores de Enzima de Conversão de Angiotensina (iECA)/Bloqueadores do Receptor de Angiotensina (BRA)/Inibidores do Receptor de Angiotensina e Neprilisina (INRA) e um bloqueador beta-adrenérgico (a menos que contraindicado) em dose estável por 4 semanas ou mais. A participação foi permitida para aqueles não tratados com um Antagonista do Receptor Mineralocorticóide (ARM) e aqueles recebendo espironolactona ou eplerenona < 25 mg uma vez ao dia.

Os pacientes foram selecionados e entraram em uma fase aberta com dois grupos coortes. O grupo Coorte 1 incluiu pacientes que apresentavam hipercalemia prevalente (definida como K^+ sérico de 5,1-5,9 mEq/L) e TFGe ≥ 30 mL/min/1,73 m². Os pacientes neste coorte receberam LOKELMA[®] para corrigir os níveis de potássio para a faixa normal, após o qual a espironolactona foi iniciada ou titulada conforme o protocolo. O Coorte 2 incluiu pacientes que estavam em alto risco de hipercalemia (definido como histórico de potássio sérico $> 5,0$ mEq/L nos últimos 36 meses e TFGe ≥ 30 mL/min/1,73 m² OU K^+ de 4,5-5,0 mEq/L com TFGe 30-60 mL/min/1,72 m² OU potássio sérico 4,5-5,0 mEq/L e idade > 75 anos. Esses pacientes tiveram espironolactona iniciada ou titulada em direção à dose-alvo; aqueles que desenvolveram hipercalemia receberam LOKELMA para corrigir o potássio para a faixa normal, enquanto aqueles que não se tornaram hipercalemicos dentro de 4 semanas foram descontinuados do estudo.

Neste ensaio, o uso de LOKELMA[®] levou a uma maior ocorrência de resposta ótima para o desfecho primário em comparação com o placebo (OR 4,45 [IC 95% 2,89-6,86], $p < 0,001$; porcentagens estimadas 71% vs 36%). LOKELMA[®] também melhorou os desfechos secundários quando comparado ao placebo: a ocorrência de normocalemia na dose randomizada de espironolactona e sem terapia de resgate para hipercalemia (OR 4,58 [IC 95% 2,78-7,55], $p < 0,001$; porcentagens estimadas 58% vs 23%); a ocorrência de dose diária de espironolactona ≥ 25 mg (OR 4,33 [IC 95% 2,50-7,52], $p < 0,001$; porcentagens estimadas 81% vs 50%); tempo para o primeiro episódio de hipercalemia (K^+ sérico $> 5,0$ mEq/L) (HR 0,51 [IC 95% 0,37-0,71], $p < 0,001$); e tempo para a primeira diminuição ou descontinuação da dose de espironolactona devido à hipercalemia (HR 0,37 [IC 95% 0,17-0,73], $p = 0,006$).

Os dados de segurança deste estudo foram incluídos na análise agrupada de segurança (vide seção 9. REAÇÕES ADVERSAS)

Estudo randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar o efeito na progressão da doença renal crônica em participantes com DRC e hipercalemia ou em risco de hipercalemia (STABILIZE-CKD)

Este foi um estudo de Fase 3, randomizado, duplo-cego, com grupos paralelos, controlado por placebo, destinado a avaliar se o LOKELMA[®], como adjuvante à terapia com Inibidores da Enzima de Conversão de Angiotensina (IECA)/Bloqueadores do Receptor de Angiotensina (BRA), é superior ao placebo em retardar a progressão da doença renal crônica (DRC) ao longo do tempo em pacientes com hipercalemia ou em risco de hipercalemia. Os desfechos coprimários foram o declínio total da TFGe (da randomização até o final da fase de manutenção) e declínio crônico da TFGe (12 semanas após a randomização até o final da fase de manutenção).

O estudo recrutou pacientes com TFGe de 25-59 mL/min/1.73 m², razão albumina-creatinina urinária (uACR) de 200-5000 mg/g e hipercalemia (potássio sérico [sK⁺] >5,0 a ≤6,5 mmol/L) em terapia adequada/limitada com IECA/BRA ou normocalemia em terapia limitada com IECA/BRA. Pacientes com insuficiência cardíaca congestiva de Classe III a IV pela NYHA no momento da triagem ou histórico prévio de insuficiência cardíaca grave ou sintomática foram excluídos do estudo.

O estudo incluiu um período de triagem, uma fase de iniciação (com até 72 horas de LOKELMA[®] de fase aberta para que os participantes mantivessem ou alcançassem normocalemia), uma fase de execução de 3 meses (onde se esperava que lisinopril ou valsartana fossem titulados para doses máximas toleradas sob gestão de potássio com LOKELMA de fase aberta), uma fase de manutenção cega randomizada originalmente planejada de 24 meses (1:1 LOKELMA[®] cega ou placebo correspondente, e tanto lisinopril ou valsartana quanto LOKELMA[®] /placebo foram titulados e monitorados para avaliações de eficácia e segurança), e uma visita de acompanhamento.

O estudo foi encerrado antecipadamente devido a desafios de recrutamento, resultando em um tamanho amostral reduzido de 760 pacientes randomizados, em oposição aos 1360 planejados, e uma duração de acompanhamento pós-randomização encurtada (média de ~8 a 9 meses, em oposição aos 24 meses planejados). Isso impede quaisquer conclusões sobre o declínio da TFGe e resultados renais significativos.

Os dados de segurança deste estudo foram incluídos na análise agrupada de segurança (vide seção 9. REAÇÕES ADVERSAS).

Referências Bibliográficas

Ash SR, Singh B, Lavin PT, Strovos F, Rasmussen HS. A phase 2 study on the treatment of hyperkalemia in patients with chronic kidney disease suggests that the selective potassium trap, ZS-9, is safe and efficient. *Kidney Int.* 2015;88:404-411.

Packham DK, Rasmussen HS, Lavin PT, El-Shahawy MA, Roger SA, Block G, Quinibi WY, Pergola P, Singh B. Sodium Zirconium Cyclosilicate in Hyperkalemia. *N Engl J Med.* 2015;372:222-231.

Kosiborod M, Rasmussen HS, Lavin PT, Quinibi WY, Spinowitz B, Pakcham D, Roger S, yang A, Lerma E, Singh B. Effect of Sodium Zirconium Cyclosilicate on Potassium Lowering for 28 Days Among Outpatients With Hyperkalemia The HARMONIZE Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2014;312:2223-2233.

Fishbane S, Pergola P, Packham DK, Roger S, Lerma EV, Butler J, Von Haehling S, Spinowitz BS, Block G, Adler SH, Singh B, Lavin P, McCullough P, Kosiborod M. Maintained efficacy and safety of sodium zirconium cyclosilicate for hyperkalemia: 12-month, open-label, phase 3 study. *J Amer Soc Nephrol* 2017 Oct;28(Supl):390. (Poster session)

Fishbane, Steven et al. A Phase 3b, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Sodium Zirconium Cyclosilicate for Reducing the Incidence of Predialysis Hyperkalemia. *Journal of the American Society of Nephrology*, p. ASN. 2019050450, 2019.

Monzo L, Musella F, Girerd N, Rossignol P. *Heart Fail Rev.* 2025 Jan 30. doi: 10.1007/s10741-025-10490-6. Online ahead of print. PMID: 39883259 Review.

Kosiborod MN, Cherney DZI, Desai AS, Testani JM, Verma S, Chinnakondepalli K, Dolling D, Patel S, Dahl M, Eudicone JM, Friberg L, Ouwens M, Antunes MO, Connelly KA, Madrini V Jr, Kuthi L, Lala A, Lorenzo M, Guimarães PO, Marcos MC, Merkely B, Nuñez J, Squire I, Václavík J, Wranicz J, Petrie MC. *J Am Coll Cardiol.* 2024 Nov 18:S0735-1097(24)10430-5. doi: 10.1016/j.jacc.2024.11.014. Online ahead of print. PMID: 39566872 **Free article.**

Kosiborod MN, Cherney D, Connelly K, Desai AS, Guimarães PO, Kuthi L, Lala A, Madrini V Jr, Merkely B, Villota JN, Squire I, Testani JM, Vaclavik J, Verma S, Wranicz J, Dahl M, Eudicone JM, Friberg L, Petrie

MC.JACC Heart Fail. 2024 Oct;12(10):1707-1716. doi: 10.1016/j.jchf.2024.05.003. Epub 2024 May 13. PMID: 38878009 **Free article.** Clinical Trial.

Tardif JC, Rouleau J, Chertow GM, Al-Shurbaji A, Lisovskaja V, Gustavson S, Zhao Y, Bouabdallaoui N, Desai AS, Chernyavskiy A, Evsina M, Merkely B, McMurray JJV, Pfeffer MA. Potassium reduction with sodium zirconium cyclosilicate in patients with heart failure. ESC Heart Fail. 2023 Apr;10(2):1066-1076. doi: 10.1002/ehf2.14268. Epub 2022 Dec 23. PMID: 36564955; PMCID: PMC10053160.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

Mecanismo de ação

LOKELMA[®] é um pó inorgânico não polimérico, não absorvido, com uma estrutura microporosa uniforme que captura preferencialmente o potássio em troca de cátions de hidrogênio e sódio. LOKELMA[®] é altamente seletivo para os íons de potássio, mesmo na presença de outros cátions, tais como cálcio e magnésio, *in vitro*. LOKELMA[®] captura o potássio ao longo de todo o trato gastrointestinal (GI) e reduz a concentração de potássio livre no lúmen GI, diminuindo, desta forma, os níveis de potássio sérico e aumentando a excreção fecal de potássio para resolver a hipercalemia.

Propriedades Farmacodinâmicas

LOKELMA[®] reduz as concentrações de potássio sérico em apenas 1 hora após ingestão e as concentrações de potássio sérico continuam diminuindo durante o período de tratamento de 48 horas. O ciclossilicato de zircônio sódico hidratado não afeta as concentrações séricas de cálcio, magnésio e sódio. Em pacientes que não continuam o tratamento, os níveis de potássio aumentam. Há uma forte correlação entre os níveis iniciais de potássio sérico e a dimensão do efeito de LOKELMA[®]; os pacientes com níveis iniciais mais elevados de potássio sérico têm maior redução do potássio sérico.

Em um estudo realizado em indivíduos saudáveis aos quais foi dado LOKELMA[®] 5 g ou 10 g, uma vez ao dia durante quatro dias, uma redução dose-dependente na concentração de potássio sérico e na excreção urinária de potássio total foi acompanhada por aumentos médios na excreção fecal de potássio. Não foram observadas alterações estatisticamente significantes na excreção urinária de sódio.

Foi também demonstrado que LOKELMA[®] se liga ao amônio, *in vitro* e *in vivo*, removendo, deste modo, o amônio e aumentando os níveis séricos de bicarbonato. Os pacientes tratados com LOKELMA[®] apresentaram um aumento de bicarbonato de 1,1 mmol/L com 5 g uma vez por dia, de 2,3 mmol/L com 10 g uma vez por dia e de 2,6 mmol/L com 15 g uma vez por dia em comparação com um aumento médio de 0,6 mmol/L no grupo tratado com placebo. LOKELMA[®] demonstrou uma alteração nos níveis médios de aldosterona sérica (variação: -30% a -31%) em comparação com o grupo tratado com placebo (+14%). Não foram observados efeitos sobre a pressão arterial sistólica e diastólica.

Além disso, foram observadas reduções médias do nitrogênio ureico sanguíneo (NUS) nos grupos de 5 g (-1,1 mg/dl) e de 10 g (-2,0 mg/dl) três vezes por dia, em comparação com pequenos aumentos médios nos grupos tratados com placebo (0,8 mg/dl) e com dose baixa de LOKELMA[®] (0,3 mg/dl).

Propriedades Farmacocinéticas

LOKELMA[®] reduz as concentrações de potássio sérico em apenas 1 hora após ingestão e as concentrações de potássio sérico continuam diminuindo durante o período de tratamento de 48 horas.

Absorção

LOKELMA[®] é um composto inorgânico, insolúvel, que não é sujeito a metabolismo enzimático. Além disso, estudos clínicos demonstraram que não é absorvido sistemicamente. Um estudo de balanço de massa *in vivo*, em ratos, mostrou que o ciclossilicato de zircônio sódico hidratado foi recuperado nas fezes sem evidência de absorção sistêmica. Devido a estes fatores e à sua insolubilidade, não foram realizados estudos *in vivo* ou *in vitro* para avaliar o seu efeito nas enzimas do citocromo P450 (CYP450) ou na atividade de transporte.

Eliminação

LOKELMA[®] é eliminado pela via fecal.

Interações Medicamentosas

Uma vez que LOKELMA[®] não é absorvido ou metabolizado pelo organismo, não são esperados efeitos de outros medicamentos sobre a ação farmacológica de LOKELMA[®] (vide item “Interações Medicamentosas”).

Dados de segurança pré-clínica

Os dados pré-clínicos não revelam riscos especiais para humanos, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogênico, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento. Não foram conduzidos estudos de carcinogenicidade.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade a substância ativa.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hipocalemia

Pode ser observada hipocalemia. A titulação de dose, como descrito na posologia de manutenção, pode ser necessária nestes casos para prevenir hipocalemia moderada ou grave. Em pacientes com níveis de potássio sérico < 3,0 mmol/L, LOKELMA® deve ser descontinuado e o paciente deve ser reavaliado. O potássio sérico deve ser monitorado quando for clinicamente indicado, por exemplo após alterações nos medicamentos que afetam a concentração de potássio sérico (como o uso de inibidores do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) ou diuréticos), e a dose de LOKELMA® titulada, se necessário.

Agravamento da insuficiência cardíaca preexistente

Pacientes com insuficiência cardíaca preexistente, especialmente aqueles em que um aumento na ingestão de sódio pode levar a sobrecarga de fluidos e descompensação, devem ser monitorados para manifestações de agravamento da insuficiência cardíaca. Essas manifestações incluem aumento da dispneia, edema e ganho de peso rápido, e devem ser geridas de acordo com a tratamento clínico padrão.

Interferência em imagem de Raio-X

LOKELMA® pode ser opaco aos raios X e, portanto, pode afetar a interpretação dos resultados radiográficos.

Efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

Não foram realizados estudos dos efeitos sobre a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Uso durante a gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: B

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião dentista.

Uso compatível com o aleitamento ou doação de leite humano. O uso desse medicamento não interfere no aleitamento do bebê.

Não foram conduzidos estudos clínicos em mulheres grávidas ou lactantes.

Estudos de reprodução conduzidos em doses equivalentes à humana de 115 g/dia em coelhos e 58 g/dia em ratos (presumindo-se uma massa corporal de 60 kg) não indicaram efeitos nocivos diretos relacionados à gravidez, desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal. Uma vez que estudos de reprodução animal nem sempre são preditivos de uma resposta humana, LOKELMA[®] deve ser utilizado durante a gravidez apenas se o benefício potencial para a mãe justificar quaisquer riscos para o feto.

Devido às suas propriedades físico-químicas, o ciclossilicato de zircônio sódico hidratado não é absorvido sistemicamente e não se espera a sua excreção no leite materno.

Este medicamento contém 400 mg de sódio em um sachê de 5 g, o que deve ser considerado quando utilizado por pacientes em dieta de restrição de sódio.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações Medicamentosas

Uma vez que LOKELMA[®] não é absorvido ou metabolizado pelo organismo, não são esperados efeitos de outros medicamentos sobre a ação farmacológica de LOKELMA[®].

Efeito do LOKELMA[®] em outros medicamentos

Uma vez que LOKELMA[®] não é absorvido ou metabolizado pelo organismo e não se liga significativamente a outros medicamentos, os efeitos sobre outros medicamentos são limitados.

LOKELMA[®] pode aumentar transitoriamente o pH gástrico através da absorção dos íons de hidrogênio, o que pode levar a alterações na solubilidade e na cinética de absorção de medicamentos administrados concomitantemente com biodisponibilidade dependente do pH. Portanto, LOKELMA[®] deve ser administrado pelo menos 2 horas antes ou 2 horas depois de medicamentos orais com biodisponibilidade dependente do pH gástrico clinicamente significativa.

Exemplos de medicamentos que devem ser tomados 2 horas antes ou depois de LOKELMA[®] para evitar a interação medicamentosa do possível aumento do pH gástrico são listados abaixo:

Classe Medicamentosa	Fármacos
Antifúngicos azólicos	Cetoconazol, Itraconazol, Posaconazol
Medicamentos anti-HIV	Atazanavir, Nelfinavir, Indinavir, Ritonavir, Saquinavir, Raltegravir, Ledipasvir, Rilpivirina
Inibidores da tirosina quinase	Erlotinibe, Dasatinibe, Nilotinibe

LOKELMA[®] pode ser administrado concomitantemente, sem espaçamento dos horários das doses, com medicamentos orais que não exibem biodisponibilidade dependente de pH.

Em um estudo clínico de interação medicamentosa conduzido em indivíduos saudáveis, a administração concomitante de LOKELMA[®] com anlodipino, dabigatrana, clopidogrel, atorvastatina, furosemida, glipizida, varfarina, losartana ou levotiroxina não resultou em interações medicamentosas clinicamente significativas. Não foram necessários ajustes de dose ou separação do tempo de administração para estes medicamentos.

Em um outro estudo clínico de interação medicamentosa em indivíduos saudáveis, a administração concomitante de LOKELMA[®] 15 g com tacrolimo 5 mg resultou em um decréscimo da AUC e C_{max} em 37% e 29%, respectivamente. Portanto, tacrolimo deve ser tomado pelo menos 2 horas antes ou depois de LOKELMA[®]. No mesmo estudo, a administração concomitante de LOKELMA[®] e ciclosporina não mostrou interação clinicamente significativa.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C).

LOKELMA[®] tem validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após preparo, administrar imediatamente (vide item “Modo de usar”).

Aspecto físico

LOKELMA® pó para suspensão oral é apresentado da seguinte maneira: pó cristalino, insolúvel, de cor branca a cinza.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Modo de usar

Os pacientes devem ser instruídos a esvaziar o conteúdo total do sachê, ou sachês, com base na dose prescrita, em um copo contendo aproximadamente 45 ml de água. Mexer bem e beber enquanto o pó ainda estiver suspenso, já que o produto não se dissolve. A suspensão é insípida e tem aspecto de um líquido turvo. Se o pó assentar, a água deve ser mexida novamente. Se necessário, o paciente pode enxaguar o copo com um pouco de água e beber até tomar todo o medicamento.

Deve-se assegurar que todo o produto seja ingerido.

LOKELMA® pode ser ingerido com ou sem alimentos.

Posologia

Fase de correção do tratamento de hipercalemia

Em pacientes cujos níveis de potássio sérico são $> 5,0$ (mmol/L), a dose inicial recomendada de LOKELMA® para atingir a normocalemia (níveis de potássio normais entre 3,5 e 5,0 mmol/L) é 10 g, administrada três vezes ao dia, sob a forma de suspensão oral em água. Em geral, a normocalemia é obtida dentro de 24 a 48 horas. Se o potássio sérico medido permanecer superior a 5,0 mmol/L ao final de 48 horas, um dia adicional (24 horas) de administração de 10 g três vezes por dia pode ser administrado, antes de iniciar a dose de manutenção. Se a normocalemia não for obtida ao final do dia 3, devem ser consideradas outras abordagens terapêuticas.

Fase de manutenção do tratamento de hipercalemia

Para o tratamento de manutenção contínuo, a dose mínima efetiva para prevenir a recorrência de hipercalemia deve ser estabelecida. Recomenda-se uma dose de 5 g uma vez ao dia, com possibilidade de titulação até 10 g uma vez por dia ou redução de até 5 g em dias alternados (dia sim/dia não), conforme necessário, para manter um nível de potássio normal. Não deve ser utilizado mais de 10 g por dia durante a terapia de manutenção.

Os níveis séricos de potássio devem ser monitorados regularmente durante o tratamento. A frequência de monitoramento depende de uma variedade de fatores, incluindo outros medicamentos concomitantes, progressão da doença renal crônica e ingestão dietética de potássio.

Esquecimento de dose

Se um paciente esquecer uma dose, deve ser instruído a tomar a próxima dose no horário habitual.

População especial

Pacientes com insuficiência renal

Não são necessárias alterações nas doses normais para pacientes com insuficiência renal que não estejam em hemodiálise crônica.

Para pacientes em diálise, LOKELMA® deve ser administrado somente nos dias em que o paciente não for submetido à diálise. A dose inicial recomendada é de 5 g uma vez ao dia. Para estabelecer a normocalemia (4,0-5,0 mmol/L), a dose pode ser aumentada ou diminuída semanalmente com base no valor de potássio sérico pré-diálise após um longo intervalo interdialítico. A dose pode ser ajustada em intervalos de uma semana com incrementos de 5 a 15 g, uma vez ao dia, em dias em que o paciente não é submetido à diálise. Para manter a normocalemia, recomenda-se a monitorização regular do potássio sérico (por exemplo, mensalmente).

Pacientes com insuficiência hepática

Não é necessário ajuste de dose para pacientes com insuficiência hepática.

Pacientes idosos

Não é necessário ajuste de dose para pacientes idosos.

Pacientes pediátricos

A eficácia e segurança de LOKELMA® não foram estabelecidas em pacientes pediátricos.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Estudos clínicos

A segurança de LOKELMA[®] foi avaliada em estudos clínicos para a redução de hipercalemia que envolveram mais de 1.500 pacientes.

As reações adversas mais frequentemente relatadas foram eventos relacionados a edema, os quais foram reportados por 5,7% dos pacientes tratados com LOKELMA[®] (1,7%, 2,7%, 5,2% e 14,3% dos pacientes randomizados para placebo, LOKELMA[®] 5 g, 10 g ou 15 g uma vez ao dia por até um mês, respectivamente). Cinquenta e três por cento destes pacientes foram tratados com a introdução de diuréticos ou com o ajuste da dose de um diurético; os outros não precisaram de tratamento.

Nos estudos clínicos, 4,1% dos pacientes tratados com LOKELMA[®] desenvolveram hipocalemia com um valor de potássio sérico inferior a 3,5 mmol/L, o que foi resolvido com ajuste de dose ou com a descontinuação de LOKELMA[®].

Em uma análise agrupada de estudos clínicos controlados por placebo de LOKELMA[®] em pacientes não submetidos à diálise (PRIORITIZE-HF, REALIZE-K, STABILIZE-CKD), alguns pacientes com insuficiência cardíaca preexistente apresentaram agravamento da insuficiência cardíaca. Isso ocorreu com uma frequência de 13,6% (30/220) em pacientes usando LOKELMA[®] e 5,7% (12/209) em pacientes usando placebo durante o tratamento. A maioria dos casos foi resolvida com manejo clínico adequado sem a retirada do LOKELMA[®] (vide seção 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES)

Lista tabulada de reações adversas

Reações adversas estão listadas de acordo com a Classificação de Órgãos e Sistemas da MedDRA e por frequência. As frequências são definidas como: Muito comum ($\geq 1/10$); Comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muito rara ($< 1/10.000$); Desconhecido (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Tabela 2 Lista de reações adversas em estudos clínicos

Classe de Sistemas de Órgãos	Muito Comum	Comum
Distúrbios do metabolismo e nutrição		Hipocalemia
Distúrbios gastrointestinais		Constipação ^a
Distúrbios gerais e condições no local de administração		Eventos relacionados a edema ^{b,c}
Distúrbios cardíacos	Agravamento da insuficiência cardíaca preexistente	

^a Em estudos clínicos realizados em países com a população predominantemente asiática, constipação foi observado uma frequência estimada de 8,9% em pacientes que receberam LOKELMA[®], o que foi resolvido com o ajuste da dose ou a descontinuação do tratamento.

^b Inclui Retenção de Líquidos, Edema Generalizado, Hipervolemia, Edema Localizado, Edema, Edema Periférico, Inchaço Periférico.

^c Reações adversas apenas na fase de manutenção.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

A superdose de LOKELMA[®] pode originar hipocalemia. O potássio sérico deve ser verificado e pode ser dado um suplemento de potássio, conforme necessário.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III) DIZERES LEGAIS

Registro: 1.1618.0282



Importado e Registrado por: **AstraZeneca do Brasil Ltda.**

Rod. Raposo Tavares, km 26,9 – Cotia – SP – CEP 06707-000

CNPJ 60.318.797/0001-00

Produzido por: AndersonBrecon Inc. – Rockford – Estados Unidos da América

ou

AstraZeneca Pharmaceuticals LP - Newark – Estados Unidos da América

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

LOK013

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 28/01/2026.



Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
26/01/2024	0101785/24-1	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	07/02/2020	0523674/18-2	11306 – MEDICAMENTO NOVO - Registro de Medicamento Novo	10/08/2020	Bula Inicial	VP/VPS	Sachês de pó para suspensão oral 10g e 5 g
			26/01/2024	0101785/24-1	10458 – MEDICAMENTO NOVO – Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	26/01/2024	Apresentações 7. Cuidados de armazenamento do medicamento/ 5. Onde, como e por quanto tempo posso guardar este medicamento? 5. Advertências e precauções /4. O que devo	VP/VPS	Sachês de pó para suspensão oral 5 g

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
							saber antes de usar este medicamento? 8. Posologia e modo de usar/6. Como devo usar este medicamento? 6. Interações medicamentosas		
26/01/2024	0101840/24-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	26/01/2024	0101840/24-1	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	26/01/2024	VPS 8. Posologia e modo de usar 9. Reações adversas VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento?	VP/VPS	Sachês de pó para suspensão oral 5 g

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
							6. Como devo usar este medicamento? 8. Quais os males que este medicamento pode me causar?		
20/02/2025	0244883/25-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	20/02/2025	0244883/25-4	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	20/02/2025	VPS 2. Resultados de Eficácia 5. Advertências e Precauções 9. Reações adversas VP 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? 8. Quais os males que este	VP/VPS	Sachês de pó para suspensão oral 5 g

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
							medicamento pode me causar?		
18/06/2025	0814545254	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	18/06/2025	0814545254	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	18/06/2025	VPS: 5. Advertências e Precauções Dizeres Legais VP: 4. O que devo saber antes de usar este medicamento? Dizeres Legais	VP/VPS	Sachês de pó para suspensão oral 5 g
25/07/2025	0969855/25-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	25/07/2025	0969855/25-7	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	25/07/2025	VPS: 5. Advertências e Precauções Dizeres Legais VP: 4. O que devo saber antes de	VP/VPS	Sachês de pó para suspensão oral 5 g

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data do expediente	Número do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
							usar este medicamento? Dizeres Legais		
---	---	10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	28/01/26	0090094/26-3	11023 - RDC 73/2016 - NOVO - Inclusão de local de fabricação de medicamento de liberação convencional	28/01/26	Dizeres Legais	VP/VPS	Sachês de pó para suspensão oral 5 g