RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lokelma 5 g, poudre pour suspension buvable
Lokelma 10 g, poudre pour suspension buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Lokelma 5 g, poudre pour suspension buvable

Chaque sachet contient 5 g de cyclosilicate de zirconium sodique
Chaque sachet de 5 g contient approximativement 400 mg de sodium

Lokelma 10 g, poudre pour suspension buvable

Chaque sachet contient 10 g de cyclosilicate de zirconium sodique
Chaque sachet de 10 g contient approximativement 800 mg de sodium

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour suspension buvable.

Poudre blanche à grise.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Lokelma est indiqué dans le traitement de l'hyperkaliémie chez l'adulte (voir rubriques 4.4 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Phase de correction
La dose initiale recommandée de Lokelma est de 10 g, administrée trois fois par jour par voie orale sous forme d'une suspension dans l'eau. Lorsque la normokaliémie est atteinte, la posologie d'entretien doit être suivie (voir ci-dessous).

En règle générale, la normokaliémie est atteinte en 24 à 48 heures. Si les patients présentent toujours une hyperkaliémie après 48 heures de traitement, la même posologie peut être poursuivie pendant 24 heures supplémentaires.
Si la normokaliémie n'est pas atteinte après 72 heures de traitement, d'autres approches thérapeutiques doivent être envisagées.

Phase d'entretien
Lorsque la normokaliémie est obtenue, la dose minimale efficace de Lokelma pour prévenir la récidive de l'hyperkaliémie doit être établie. Une dose initiale de 5 g une fois par jour est recommandée, avec une augmentation possible jusqu'à 10 g une fois par jour, ou une diminution jusqu'à 5 g un jour sur deux, selon les besoins, afin de maintenir un taux normal de potassium. La dose quotidienne à utiliser pour le traitement d'entretien ne doit pas dépasser 10 g une fois par jour.

La kaliémie doit être surveillée régulièrement pendant le traitement (voir rubrique 4.4).

Oubli d'une dose

Si un patient oublie une dose, il doit être informé de prendre la dose suivante à l'heure habituellement prévue.

Populations particulières

Patients présentant une insuffisance rénale
Aucune modification des doses normales n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale qui ne sont pas sous hémodialyse chronique.

Pour les patients sous dialyse, Lokelma ne doit être administré que les jours sans dialyse. La dose initiale recommandée est de 5 g une fois par jour. Pour obtenir une normokaliémie (4,0-5,0 mmol/L), la dose peut être augmentée ou diminuée chaque semaine en fonction de la valeur de kaliémie en pré-dialyse après l'intervalle interdialytique long (LIDI = long inter-dialytic interval). La dose peut être ajustée à une semaine d'intervalle par incrémentation de 5 g jusqu'à 15 g une fois par jour les jours sans dialyse. Il est recommandé de surveiller la kaliémie chaque semaine pendant l'ajustement de la dose ; une fois la normokaliémie obtenue, le potassium doit être surveillé régulièrement (par exemple, mensuellement, ou plus fréquemment sur la base d'un jugement clinique, y compris les changements dans le potassium alimentaire ou les médicaments affectant la kaliémie).

Patients présentant une insuffisance hépatique
Aucune modification des doses normales n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

Sujets âgés
Il n'existe aucune recommandation spécifique sur la dose et l'administration pour cette population.

Population pédiatrique
La sécurité d'emploi et l'efficacité de Lokelma chez les enfants et les adolescents (âgés < 18 ans) n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

Le contenu entier du(des) sachet(s) doit être vidé dans un verre contenant environ 45 ml d'eau et être correctement remué. Le liquide insipide doit être bu pendant qu'il est encore trouble. La poudre ne se dissoudra pas. Si la poudre se dépose, l'eau doit de nouveau être remuée et bue. Si nécessaire, rincer le verre avec plus d'eau pour s'assurer de la prise complète du contenu.

La suspension peut être prise au cours ou en dehors des repas.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Taux de potassium sérique

Le potassium sérique doit être surveillé lorsque cela est indiqué cliniquement, notamment en cas de modifications de traitements médicamenteux impactant la kaliémie (par exemple : inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) ou diurétiques), et après ajustement de la dose de Lokelma.

La fréquence des contrôles dépendra de plusieurs facteurs incluant les autres médicaments, la progression d'une pathologie rénale chronique et l'apport alimentaire en potassium.

Hypokaliémie

Une hypokaliémie peut être observée (voir rubrique 4.8). Un ajustement de la posologie, tel que décrit dans la posologie d'entretien, peut dans ce cas être nécessaire pour prévenir une hypokaliémie modérée à sévère. Chez les patients présentant une hypokaliémie sévère, Lokelma doit être arrêté et le patient doit être ré-évalué.

Aggravation d'une insuffisance cardiaque préexistante

Les patients atteints d'une insuffisance cardiaque préexistante, en particulier ceux chez qui une augmentation de l'apport en sodium peut entraîner une surcharge hydrique et une décompensation, doivent être surveillés afin de détecter les signes d'une aggravation de l'insuffisance cardiaque. Ceux-ci peuvent inclure une augmentation de la dyspnée, des œdèmes et une prise de poids rapide, et doivent être pris en charge conformément à la pratique clinique standard (voir rubrique 4.8).

Allongement du QT

Pendant la phase de correction de l'hyperkaliémie, un allongement de l'intervalle QT peut être observé comme le résultat physiologique d'une diminution de la concentration du potassium dans le sérum.

Risque d'interaction avec les rayons X

Le cyclosilicate de zirconium sodique peut être opaque aux rayons X. Si le patient est exposé au niveau de l'abdomen aux rayons-X, les radiologistes doivent le prendre en compte.

Perforation intestinale

Le risque de perforation intestinale lors de l'utilisation de Lokelma est actuellement inconnu. Étant donné que la perforation intestinale a été rapportée avec des liants du potassium, y compris Lokelma, une attention particulière devrait être accordée aux signes et symptômes liés à la perforation intestinale.

Teneur en sodium

Ce médicament contient environ 400 mg de sodium par dose de 5 g, ce qui équivaut à 20 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium pour un adulte.
Lokelma est considéré comme riche en sodium. Cela doit être particulièrement pris en compte pour les patients qui suivent un régime pauvre en sel.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effet d'autres médicaments sur le cyclosilicate de zirconium sodique

Étant donné que le cyclosilicate de zirconium sodique n'est ni absorbé ni métabolisé par le corps, aucun effet d'autres médicaments sur l'action pharmacologique du cyclosilicate de zirconium sodique n'est attendu.

Effet du cyclosilicate de zirconium sodique sur d'autres médicaments

Étant donné que le cyclosilicate de zirconium sodique n'est ni absorbé ni métabolisé par l'organisme, et qu'il ne se lie pas de manière significative à d'autres médicaments, ses effets sur le fonctionnement d'autres médicaments sont limités. Le cyclosilicate de zirconium sodique peut augmenter de manière transitoire le pH gastrique en absorbant les ions hydrogène et il peut entraîner des changements au niveau de la solubilité et de la cinétique d'absorption des médicaments co-administrés dont la biodisponibilité est dépendante du pH. Dans une étude clinique d'interaction médicamenteuse, conduite chez des sujets sains, la co-administration de cyclosilicate de zirconium sodique avec l'amlodipine, le clopidogrel, l'atorvastatine, le furosémide, le glipizide, la warfarine, le losartan ou la lévothyroxine n'a pas entraîné d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives. En accord avec la co-administration de dabigatran avec les autres produits modifiant l'acidité gastrique, les valeurs de l'ASC et du C_{max} du dabigatran ont été diminuées d'approximativement 40 % lors de la co-administration avec le cyclosilicate de zirconium sodique. Aucune adaptation de la posologie ou intervalle de temps entre les administrations n'a été nécessaire pour aucun de ces médicaments. Cependant, le cyclosilicate de zirconium sodique doit être administré au moins 2 heures avant ou 2 heures après les médicaments oraux dont la biodisponibilité dépend de manière cliniquement significative du pH gastrique.

Les exemples de médicaments qui doivent être administrés 2 heures avant ou après le cyclosilicate de zirconium sodique afin d'éviter une interaction médicamenteuse éventuelle à type d'augmentation du pH gastrique sont les antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole et posaconazole), les agents anti-VIH (atazanavir, nelfinavir, indinavir, ritonavir, saquinavir, raltégravir, ledipasvir et rilpivirine) et les inhibiteurs de tyrosine kinase (erlotinib, dasatinib et nilotinib).

Le cyclosilicate de zirconium sodique peut être co-administré sans espacement de doses avec les médicaments oraux dont la biodisponibilité est indépendante du pH.

Dans une autre étude d'interaction chez des volontaires sains, la co-administration de Lokelma 15 g avec le tacrolimus 5 mg a entraîné une diminution de l'ASC et de la C_{max} du tacrolimus de 37 % et 29 % respectivement. Par conséquent, le tacrolimus doit être pris au moins 2 heures avant ou après Lokelma. Dans la même étude, la co-administration de Lokelma et de la cyclosporine n'avait pas montré une interaction cliniquement significative.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du cyclosilicate de zirconium sodique chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Lokelma pendant la grossesse.

Allaitement

Dans une étude postnatale chez le rat, l'exposition maternelle au cyclosilicate de zirconium sodique n'a eu aucun effet sur le développement postnatal. Compte tenu de ses propriétés physicochimiques, le cyclosilicate de zirconium sodique n'est pas absorbé dans la circulation systémique et il ne devrait pas être excrété dans le lait maternel. Étant donné que l'exposition systémique au cyclosilicate de zirconium sodique chez la femme allaitante est négligeable, il n'est pas attendu d'effet chez le nouveau-né/ enfant allaité. Lokelma peut être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur les effets sur la fertilité du cyclosilicate de zirconium sodique chez les humains. Chez les rats, le cyclosilicate de zirconium sodique n'a pas d'effet sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Lokelma n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été de l'hypokaliémie (4,1 %) et des événements liés à des œdèmes (5,7 %).

Dans deux études cliniques avec une exposition à Lokelma en phase ouverte jusqu'à 1 an chez 874 patients, les effets indésirables suivants ont été rapportés comme reliés au produit par les investigateurs : événements gastro-intestinaux [constipation (2,9 %), nausées (1,6 %), diarrhée (0,9 %), douleur / distension abdominale (0,5 %) et vomissements (0,5 %)] ; et réactions d'hypersensibilité [éruption cutanée (0,3 %) et prurit (0,1 %)]. Ces événements étaient d'intensité légère à modérée, aucun n'a été signalé comme grave et ils se sont généralement résolus alors que le patient poursuivait le traitement. Compte tenu de la conception de l'étude en phase ouverte, un lien de causalité entre ces événements et Lokelma ne peut pas être établi.

Dans les études cliniques réalisées dans les pays de population à prédominance asiatique, une constipation avec une fréquence estimée à 8,9 % est survenue chez les patients non dialysés recevant du Lokelma et elle a été résolue avec un ajustement de la dose ou un arrêt du traitement.

Dans une analyse groupée de trois études cliniques contrôlées *versus* placebo portant sur Lokelma chez des patients non dialysés, certains patients présentant une insuffisance cardiaque préexistante ont connu une aggravation de leur insuffisance cardiaque, survenant à une fréquence de 13,6 % (30/220) sous Lokelma et de 5,7 % (12/209) sous placebo. La plupart des cas ont été résolus par une prise en charge clinique appropriée sans arrêt de Lokelma (voir rubrique 4.4).

Liste tabulée des effets indésirables

Le profil de sécurité de Lokelma a été évalué dans des essais cliniques incluant 1760 patients dont 507 patients exposés pendant une année.

Les effets indésirables observés dans les essais contrôlés et lors de la surveillance en post-commercialisation sont présentés dans le Tableau 1. Les effets indésirables mentionnés ci-dessous sont classés par fréquence et par classe de systèmes d'organes (SOC).
La convention suivante a été utilisée pour décrire la fréquence des effets indésirables : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000), fréquence non déterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1. Liste des effets indésirables observés dans les études cliniques et lors de la surveillance en post-commercialisation

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hypokaliémie
Troubles gastro-intestinaux		Constipation
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Événements liés à des œdèmes
Affections cardiaques	Aggravation d'une insuffisance cardiaque préexistante	

Description d'effets indésirables sélectionnés

Hypokaliémie

Dans les essais cliniques, 4,1 % des patients sous Lokelma ont développé une hypokaliémie avec une valeur de la kaliémie inférieure à 3,5 mmol/L, qui a été résolue par un ajustement de la dose ou un arrêt de Lokelma.

Événements liés à des œdèmes

Les événements liés à des œdèmes, incluant rétention hydrique, œdème généralisé, hypervolémie, œdème localisé, œdème, œdème périphérique et gonflement périphérique, ont été rapportés chez 5,7 % des patients sous Lokelma. Les événements ont été observés durant la phase d'entretien uniquement et étaient plus fréquemment observés chez les patients traités avec 15 g. Jusqu'à 53 % des patients ont été pris en charge en initiant un diurétique ou en ajustant la dose de diurétique ; les autres n'ont pas nécessité de traitement.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance :
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail : adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Le surdosage du cyclosilicate de zirconium sodique pourrait provoquer une hypokaliémie. Le potassium sérique doit être contrôlé et une supplémentation en potassium doit être administrée si nécessaire.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Tous les autres produits thérapeutiques, Médicaments pour le traitement de l'hyperkaliémie et de l'hyperphosphatémie, Code ATC : V03AE10

Mécanisme d'action

Le cyclosilicate de zirconium sodique est une poudre inorganique, non polymère, non absorbée, avec une structure microporeuse uniforme qui capture préférentiellement le potassium en échange de cations hydrogène et sodium. Le cyclosilicate de zirconium sodique est hautement sélectif pour les ions potassium, y compris en présence d'autres cations, tels que le calcium et le magnésium, *in vitro*. Le cyclosilicate de zirconium sodique capture le potassium dans l'ensemble du tractus gastrointestinal (GI) et réduit la concentration de potassium libre dans la lumière gastrointestinale, diminuant ainsi les taux de potassium sérique et augmentant l'excrétion fécale de potassium afin de résorber l'hyperkaliémie.

Effets pharmacodynamiques

Le cyclosilicate de zirconium sodique commence à réduire les concentrations de potassium sérique 1 heure après l'ingestion et une normokaliémie peut être normalement obtenue entre 24 et 48 heures. Le cyclosilicate de zirconium sodique ne modifie pas les concentrations sériques de calcium ou de magnésium ou l'excrétion urinaire de sodium. Il existe une corrélation étroite entre le taux initial de potassium sérique et l'importance de l'effet ; les patients avec un taux initial de potassium sérique plus élevé obtiennent une réduction plus importante du potassium sérique. Il existe une réduction de l'excrétion urinaire de potassium qui est une conséquence de la réduction de la concentration du potassium sérique. Dans une étude conduite chez des sujets sains recevant Lokelma 5 g ou 10 g une fois par jour pendant quatre jours, les réductions dose-dépendantes de la concentration de potassium sérique et de l'excrétion urinaire totale de potassium se sont accompagnées d'augmentations moyennes de l'excrétion fécale de potassium. Aucune variation statistiquement significative de l'excrétion urinaire de sodium n'a été observée.

Il n'existe aucune étude réalisée pour évaluer la pharmacodynamie du cyclosilicate de zirconium sodique administré au cours ou en dehors des repas.

Il a été montré que le cyclosilicate de zirconium sodique fixe les ions ammonium *in vitro* et *in vivo*, éliminant ainsi les ions ammonium et augmentant les taux de bicarbonate sérique. Les patients traités par Lokelma ont présenté une augmentation du bicarbonate de 1,1 mmol/L à la dose de 5 g une fois par jour, de 2,3 mmol/L à la dose de 10 g une fois par jour et de 2,6 mmol/L à la dose de 15 g une fois par jour comparativement à une augmentation moyenne de 0,6 mmol/L pour les patients recevant le placebo. Dans un environnement où d'autres facteurs impactant la rénine et l'aldostérone n'étaient pas contrôlés, Lokelma a démontré une variation dose-indépendante des taux moyens d'aldostérone sérique (intervalle de -30 % à -31 %) comparativement au groupe placebo (+14 %). Aucun effet significatif n'a été observé sur la pression artérielle systolique et diastolique.

De plus, des réductions moyennes de l'azote uréique sanguin ont été observées dans les groupes traités par 5 g (1,1 mg/dL) et 10 g (2,0 mg/dL) trois fois par jour comparativement à de faibles augmentations moyennes dans les groupes placebo (0,8 mg/dL) et sous cyclosilicate de zirconium sodique à faible dose (0,3 mg/dL).

Efficacité et sécurité cliniques

Les effets hypokaliémiants de Lokelma ont été démontrés dans trois études randomisées, en double aveugle, contrôlées *versus* placebo, chez des patients présentant une hyperkaliémie. L'ensemble des 3 études a testé l'effet initial de Lokelma pour corriger l'hyperkaliémie au cours d'une période de 48 heures et 2 études ont également testé l'effet sur la normokaliémie obtenue pendant la phase d'entretien. Les études d'entretien ont inclus des patients avec une insuffisance rénale chronique (58 %), une insuffisance cardiaque (10 %), un diabète (62 %) et suivant un traitement par inhibiteurs du SRAA (68 %). De plus, 2 études d'entretien en ouvert ont testé la sécurité à long terme de Lokelma. Ces 5 études ont inclus 1760 patients ayant reçu des doses de Lokelma ; 507 exposés pendant au moins 360 jours. De plus, l'efficacité et la sécurité d'emploi de Lokelma ont été étudiées dans un essai, en double aveugle, contrôlé *versus* placebo chez 196 patients hémodialysés chroniques présentant une hyperkaliémie qui ont reçu des doses de Lokelma pendant 8 semaines. Dans les études, Lokelma a réduit le potassium sérique et maintenu des taux normaux de potassium sériques, indépendamment de la cause sous-jacente de l'hyperkaliémie, de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique, des comorbidités ou de l'utilisation concomitante d'inhibiteurs du SRAA. Aucune restriction alimentaire n'a été imposée ; il a été demandé aux patients de poursuivre leur régime alimentaire habituel sans modifications particulières.

Étude 1

Étude en deux phases, contrôlée versus placebo, phase de correction et phase d'entretien
Étude clinique randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, en deux parties, conduite chez 753 patients (âge moyen : 66 ans, intervalle de 22 à 93 ans) présentant une hyperkaliémie (5 à ≤ 6,5 mmol/L, potassium sérique moyen à l'inclusion : 5,3 mmol/L), dont des patients atteints d'insuffisance rénale chronique, d'insuffisance cardiaque, de diabète et des patients sous traitement par inhibiteurs du SRAA.
Au cours de la phase de correction, les patients ont été randomisés pour recevoir Lokelma (1,25 g, 2,5 g, 5 g ou 10 g) ou le placebo, administré trois fois par jour au cours des 48 premières heures (Tableau 2).

Tableau 2. Phase de correction (Étude 1) : pourcentage de patients normokaliémiques après 48 heures de Lokelma

		Dose de Lokelma (3 fois par jour)			
	Placebo	**1,25 g**	**2,5 g**	**5 g**	**10 g**
N	158	154	141	157	143
Potassium sérique à l'inclusion, mmol/L	5,3	5,4	5,4	5,3	5,3
Patients normokaliémiques à 48 heures, %	48	51	68	78	86
Valeur de *p versus* placebo		NS	< 0,001	< 0,001	< 0,001

NS : non significatif

La dose de Lokelma de 10 g administrée trois fois par jour a diminué le potassium sérique de 0,7 mmol/L à 48 heures ($p < 0,001$ *versus* placebo) ; une réduction statistiquement significative du potassium de 14 % a été observée 1 heure après l'administration de la première dose. Les patients avec un taux initial de potassium plus élevé ont obtenu une réponse plus importante avec Lokelma. Les patients avec un taux de potassium avant traitement supérieur à 5,5 mmol/L (taux moyen à l'inclusion : 5,8 mmol/L) ont obtenu une diminution moyenne de 1,1 mmol/L à 48 heures tandis que ceux avec un taux initial de potassium inférieur ou égal à 5,3 mmol/L ont obtenu une diminution moyenne de 0,6 mmol/L à la dose la plus forte.

Les patients devenus normokaliémiques après avoir reçu Lokelma au cours de la phase de correction ont été re-randomisés pour recevoir le placebo une fois par jour ou Lokelma une fois par jour à la même dose que celle qu'ils recevaient trois fois par jour pendant la phase de correction (Tableau 3).

Tableau 3. Phase d'entretien (12 jours, Étude 1) : nombre moyen de jours de normokaliémie

	Traitement de la phase d'entretien (une fois par jour)				
	Placebo		**Lokelma**		**Valeur de *p versus* placebo**
Dose de Lokelma dans la phase de correction	**n**	**Jours**	**n**	**Jours**	
1,25 g (3 fois par jour)	41	7,6	49	7,2	NS
2,5 g (3 fois par jour)	46	6,2	54	8,6	0,008
5 g (3 fois par jour)	68	6,0	64	9,0	0,001
10 g (3 fois par jour)	61	8,2	63	10,2	0,005

NS : non significatif

A la fin de la phase d'entretien, lorsque Lokelma n'était plus administré, le taux moyen de potassium a augmenté jusqu'à se rapprocher du taux à l'inclusion.

Étude 2

Étude d'entretien multi-phase, contrôlée versus placebo, avec une phase supplémentaire en ouvert
Dans la phase de correction de l'étude, 258 patients présentant une hyperkaliémie (potassium sérique moyen à l'inclusion : 5,6 mmol/L, intervalle de 4,1 à 7,2 mmol/L) ont reçu 10 g de Lokelma administrés trois fois par jour pendant 48 heures. Des réductions du potassium ont été observées 1 heure après l'administration de la première dose de 10 g de Lokelma. Le temps médian d'obtention de la normokaliémie a été de 2,2 heures, 66 %

des patients obtenant une normokaliémie à 24 heures et 88 % à 48 heures. Les réponses ont été plus importantes chez les patients présentant une hyperkaliémie plus sévère ; le potassium sérique a diminué de 0,8, 1,2 et 1,5 mmol/L chez les patients avec un potassium sérique à l'inclusion respectivement < 5,5 mmol/L, 5,5-5,9 mmol/L et ≥ 6 mmol/L.

Les patients ayant obtenu une normokaliémie (taux de potassium compris entre 3,5 et 5 mmol/L) ont été randomisés en double aveugle pour recevoir l'une des trois doses de Lokelma (5 g (n = 45), 10 g (n = 51) ou 15 g (n = 56)) ou le placebo (n = 85), administré une fois par jour pendant 28 jours (phase d'entretien randomisée en double aveugle).

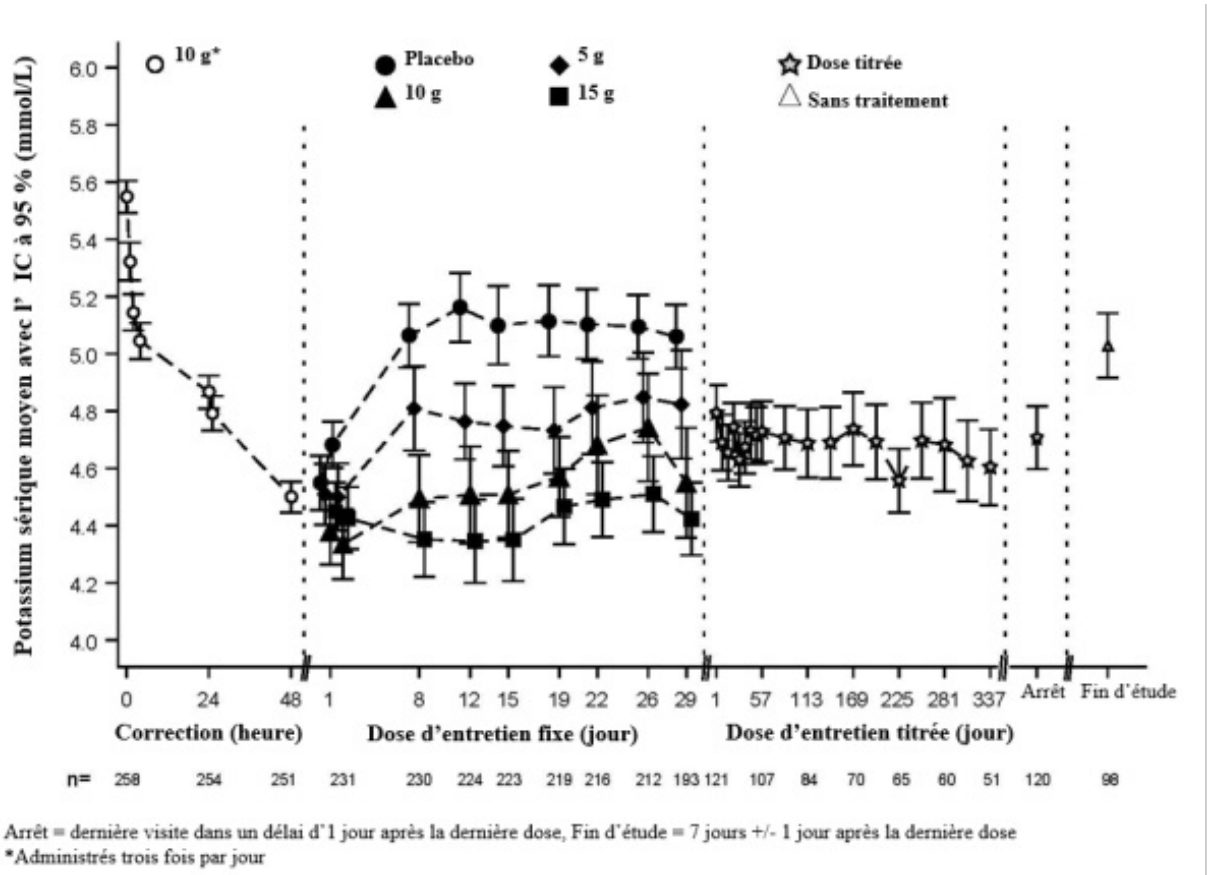
La proportion de patients avec un potassium sérique moyen < 5,1 mmol/l entre le Jour 8 et le Jour 29 (période de 3 semaines) de l'étude a été plus importante aux doses de Lokelma de 5 g, 10 g et 15 g une fois par jour (respectivement 80 %, 90 % et 94 %) *versus* placebo (46 %). Dans les groupes 5 g, 10 g, 15 g une fois par jour de Lokelma et dans le groupe placebo, la diminution moyenne du potassium sérique était respectivement de 0,77 mmol/L, 1,10 mmol/L, 1,19 mmol/L et 0,44 mmol/L et la proportion de patients toujours normokaliémiques était respectivement de 71 %, 76 %, 85 % et 48 %.

Résultats de la phase d'entretien (en ouvert) avec ajustement de la dose de Lokelma : 123 patients sont entrés dans la phase en ouvert de 11 mois. La proportion de sujets avec un taux sérique moyen de potassium < 5,1 mmol/L était de 88 %, le taux sérique moyen de potassium était de 4,66 mmol/L et la proportion des mesures de potassium sérique en dessous de 3,5 mmol/L était inférieure à 1 % ; entre 3,5 et 5,1 mmol/L elle était de 77 % ; et entre 3,5 et 5,5 mmol/L elle était de 93 %, indépendamment des autres facteurs qui pourraient influencer la kaliémie. Le traitement a été arrêté à la sortie de l'étude (Jour 365).

L'estimation selon Kaplan-Meier du temps de rechute pendant la phase d'entretien a montré une dépendance dose-temps de rechute, avec un temps médian pour la dose de 5 g de 4 à 21 jours en fonction des valeurs initiales de kaliémie. La kaliémie doit être surveillée régulièrement et la dose de Lokelma doit être ajustée comme mentionné dans la rubrique 4.2.

La Figure 1 illustre le potassium sérique moyen durant les phases de correction et d'entretien de l'étude.

Figure 1 : Phases de correction et d'entretien (Étude 2) : potassium sérique moyen au cours du temps avec l'IC à 95 %



Arrêt = dernière visite dans un délai d'1 jour après la dernière dose, Fin d'étude = 7 jours +/- 1 jour après la dernière dose
*Administrés trois fois par jour

Étude 3

Étude chez des patients atteints d'insuffisance rénale chronique associée à une hyperkaliémie
Cette étude était une étude en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, avec escalade de dose, conduite chez 90 patients (60 patients sous Lokelma ; 30 témoins) avec un DFGe à l'inclusion compris entre 30 et 60 ml/min/1,73 m² et une hyperkaliémie (potassium sérique à l'inclusion : 5,2 mmol/L, intervalle de 4,6 à 6 mmol/L). Les patients ont été randomisés pour recevoir des doses croissantes de Lokelma (0,3 g, 3 g et 10 g) ou du placebo, administrés trois fois par jour au cours des repas pendant deux à quatre jours. Le critère principal d'évaluation était le taux de variation du potassium sérique depuis l'inclusion et tout au long des 2 premiers jours de traitement. L'étude a atteint son critère principal d'évaluation aux doses de 3 g et 10 g de Lokelma *versus* placebo. Lokelma administré à la dose de 10 g et à la dose de 3 g a entraîné des réductions maximales moyennes de respectivement 0,92 mmol/L et 0,43 mmol/L. Le recueil des urines des 24 h a montré que Lokelma diminuait l'excrétion urinaire du potassium par rapport à l'inclusion de 15,8 mmol/24 h *versus* une augmentation de 8,9 mmol/24 h avec le placebo ($p < 0,001$). L'excrétion du sodium est restée inchangée *versus* placebo (augmentation de 25,4 mmol/24 h avec 10 g *versus* augmentation de 36,9 mmol/24 h avec le placebo (NS)).

Étude 4

Étude en deux phases de sécurité et d'efficacité, multicentrique, multi-dose, en ouvert
Les effets à long terme (jusqu'à 12 mois) de Lokelma ont été évalués dans cette étude conduite chez 751 patients atteints d'hyperkaliémie (moyenne

à l'inclusion 5,59 mmol/L ; intervalle de 4,3 à 7,6 mmol/L). Les comorbidités étaient l'insuffisance rénale chronique (65 %), le diabète (64 %), l'insuffisance cardiaque (15 %) et l'hypertension artérielle (83 %). L'utilisation de diurétiques et d'inhibiteurs du SRAA a été rapportée par respectivement 51 % et 70 % des patients. Pendant la phase de correction, 10 g de Lokelma ont été administrés trois fois par jour pendant au moins 24 heures et jusqu'à 72 heures. Les patients ayant obtenu une normokaliémie (3,5 à 5,0 mmol/L inclus) dans un délai de 72 heures sont entrés dans la phase d'entretien de l'étude. Tous les patients de la phase d'entretien ont reçu Lokelma à une dose initiale de 5 g une fois par jour, dose qui pouvait être augmentée par paliers de 5 g une fois par jour (jusqu'à une dose maximale de 15 g une fois par jour) ou diminuée (jusqu'à une dose minimale de 5 g un jour sur deux) sur la base du schéma de titration.

La normokaliémie a été obtenue chez 494/748 (66 %), 563/748 (75 %) et 583/748 (78 %) des patients après respectivement 24, 48 et 72 heures d'administration dans la phase de correction, avec une réduction moyenne du potassium sérique de 0,81 mmol/L, 1,02 mmol/L et 1,10 mmol/L à respectivement 24 (n = 748), 48 (n = 104) et 72 (n = 28) heures. La normokaliémie a été dépendante de la concentration de potassium à l'inclusion, les patients avec les concentrations de potassium sérique à l'inclusion les plus élevées obtenant la diminution la plus importante après avoir débuté le médicament de l'étude, mais avec la proportion la plus faible de patients obtenant une normokaliémie. Cent vingt-six patients avaient un potassium sérique à l'inclusion ≥ 6,0 mmol/L (potassium moyen à l'inclusion : 6,28 mmol/L). Ces patients avaient obtenu une réduction moyenne de 1,37 mmol/L à la fin de la phase de correction.

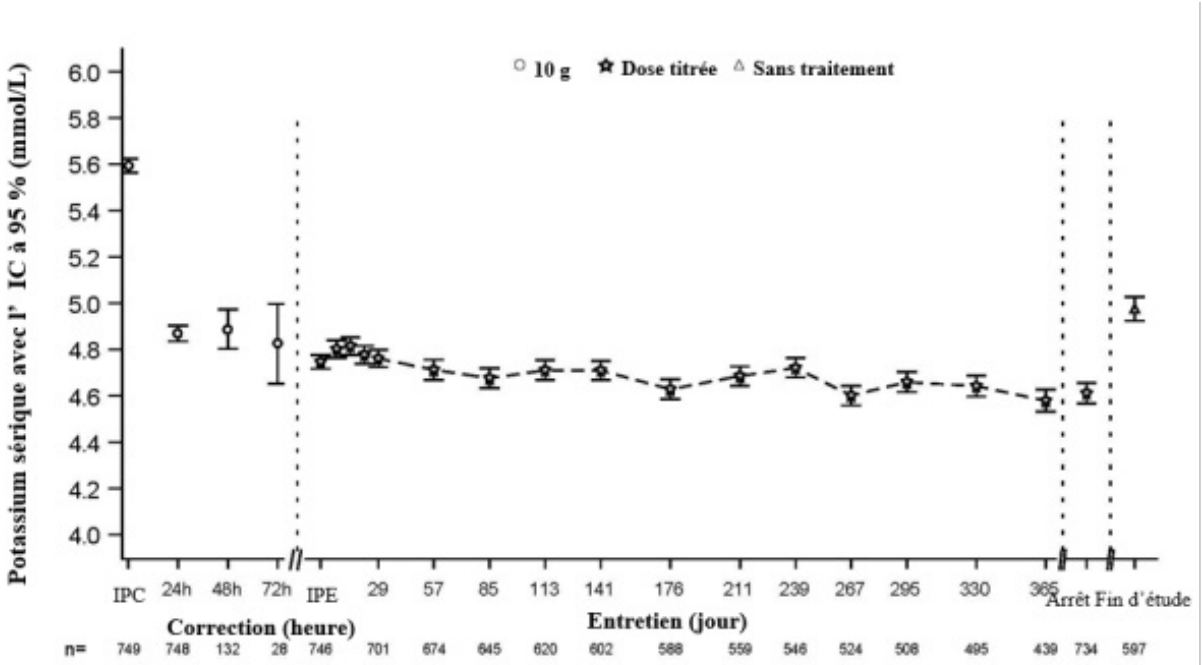
Tableau 4. Phase de correction (Étude 4) : proportion de patients avec des concentrations de potassium sérique comprises entre 3,5 et 5,0 mmol/L inclus ou entre 3,5 et 5,5 mmol/L inclus, par jour d'étude dans la phase de correction – population ITT

	Lokelma 10 g trois fois par jour (N = 749)					
Phase de correction (PC)	**Potassium sérique : 3,5 à 5,0 mmol/L inclus**			**Potassium sérique : 3,5 à 5,5 mmol/L inclus**		
	n/N	**Proportion**	**IC à 95 %**	**n/N**	**Proportion**	**IC à 95 %**
PC à 24 heures	494/748	0,660	0,625 ; 0,694	692/748	0,925	0,904 ; 0,943
PC à 48 heures	563/748	0,753	0,720 ; 0,783	732/748	0,979	0,965 ; 0,988
PC à 72 heures / PC dernière dose	583/748	0,779	0,748 ; 0,809	738/748	0,987	0,976 ; 0,994

Remarque : Pour un patient, la valeur après l'administration de la dose a été relevée plus d'1 jour après la dernière dose. Ce patient était donc éligible pour la population ITT de la phase de correction ; cependant, le temps d'évaluation a été exclu de l'analyse.
La normokaliémie a été maintenue pendant que les patients restaient sous traitement et le potassium sérique moyen a augmenté après l'arrêt du traitement. Parmi les patients utilisant des inhibiteurs du SRAA à l'inclusion, 89 % n'ont pas arrêté le traitement par inhibiteurs du SRAA et 74 % ont pu maintenir la même dose pendant la phase d'entretien, et parmi les patients qui n'utilisaient pas d'inhibiteurs du SRAA à l'inclusion, 14 % ont pu débuter ce traitement. Pendant la phase d'entretien, 75,6 % des patients ont maintenu la normokaliémie, malgré l'utilisation d'inhibiteurs du SRAA.

La Figure 2 illustre le potassium sérique moyen durant les phases de correction et d'entretien de l'étude.

Figure 2 : Phases de correction et d'entretien dans l'étude de 12 mois en ouvert (Étude 4) – potassium sérique moyen au cours du temps avec l'IC à 95 %



IPC = inclusion dans la phase de correction, IPE = inclusion dans la phase d'entretien
Arrêt = dernière visite dans un délai d'1 jour après la dernière dose, Fin d'étude (7 jours +/- 1 jour après la dernière dose)

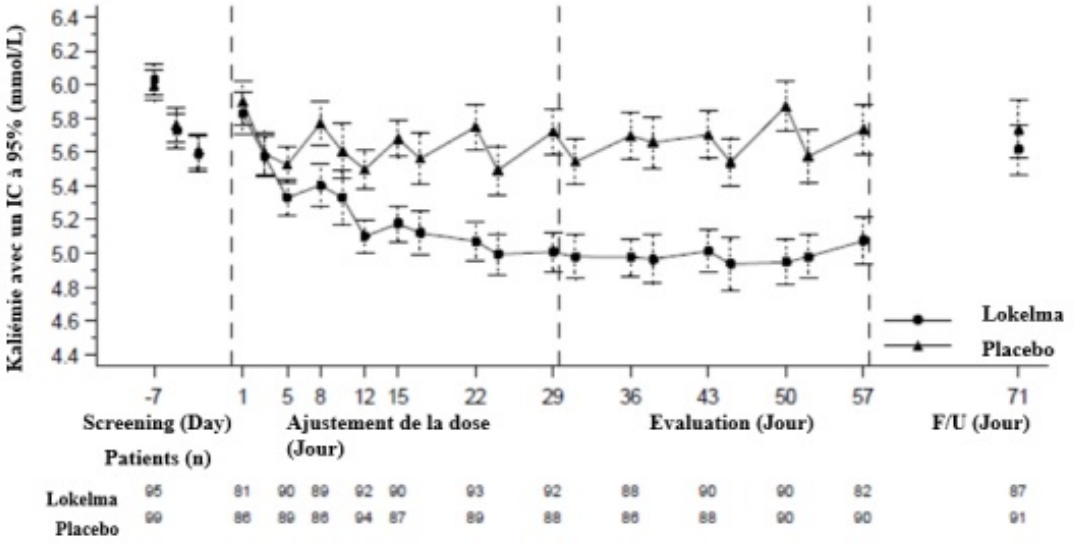
Etude 5

Etude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo chez des patients hémodialysés chroniques
Dans cette étude, 196 patients (âge moyen de 58 ans, intervalle de 20 à 86 ans) souffrant d'insuffisance rénale terminale sous dialyse stable depuis au moins 3 mois et présentant une hyperkaliémie pré-dialyse persistante ont été randomisés pour recevoir lors des jours sans dialyse Lokelma 5 g ou un placebo une fois par jour. Lors de la randomisation, les valeurs moyennes de la kaliémie étaient de 5,8 mmol/L (intervalle 4,2-7,3 mmol/L) dans le groupe Lokelma et de 5,9 mmol/L (intervalle 4,2–7,3 mmol/L) dans le groupe placebo. Pour atteindre une valeur de la kaliémie avant dialyse comprise entre 4,0-5,0 mmol/L au cours de la période d'ajustement de la dose (les 4 semaines initiales), la dose pouvait être ajustée chaque semaine par augmentation de 5 g jusqu'à 15 g une fois par jour en fonction de la valeur de la kaliémie avant dialyse après le LIDI. La dose atteinte à la fin de la période d'ajustement a été maintenue tout au long de la période d'évaluation des 4 semaines suivantes. À la fin de la période d'adaptation de la dose, 37 %, 43 % et 19 % des patients étaient sous Lokelma 5 g, 10 g et 15 g respectivement. La proportion de répondeurs, définis comme étant les patients qui ont maintenu une valeur de la kaliémie avant dialyse comprise entre 4,0 et 5,0 mmol/L après le LIDI pour au moins 3 des 4 périodes de dialyse et qui n'ont pas reçu de traitement de secours pendant la période d'évaluation, était de 41 % dans le groupe Lokelma et de 1 % dans le groupe placebo (p <0,001) (voir figure 3).

Dans les analyses *post hoc*, le nombre de fois où les patients avaient une kaliémie comprise entre 4,0 et 5,0 mmol/L après le LIDI au cours de la période d'évaluation était plus élevé dans le groupe Lokelma. Vingt-quatre pourcents (24%) des patients étaient dans cet intervalle lors des 4 visites dans le groupe Lokelma et aucun dans le groupe placebo. L'analyse *post hoc* a montré que la proportion de patients qui ont maintenu une kaliémie comprise entre 3,5 et 5,5 mmol/L pour au moins 3 périodes de dialyse sur 4 après LIDI pendant la période d'évaluation était de 70 % dans le groupe Lokelma et de 21 % dans le groupe placebo.

À la fin du traitement, la valeur moyenne de la kaliémie après dialyse était de 3,6 mmol/L (intervalle 2,6-5,7 mmol/L) dans le groupe Lokelma et de 3,9 mmol/L (intervalle 2,2-7,3 mmol/L) dans le groupe placebo. Il n'y avait aucune différence entre les groupes Lokelma et placebo dans la prise de poids interdialytique (IDWG = interdialytic weight gain). L'IDWG a été défini comme le poids pré-dialyse auquel était soustrait le poids post-dialyse lors de la session de dialyse précédente et a été mesuré après le LIDI.

Figure 3 : Valeur moyenne de la kaliémie pré-dialyse au cours du temps chez les patients dialysés chroniques



F/U : période de suivi
Les barres d'erreur affichées correspondent à des intervalles de confiance à 95 %.
n = Nombre de patients avec des mesures de potassium non manquantes par visite.

Étude 6 - PRIORITIZE HF

Il s'agissait d'une étude randomisée, en double aveugle, contrôlée *versus* placebo, visant à évaluer si un schéma thérapeutique contenant Lokelma permettrait d'augmenter les doses des inhibiteurs du système rénine angiotensine aldostérone (SRAA) jusqu'aux doses cibles à 3 mois, par rapport à un placebo, chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque et d'hyperkaliémie ou à haut risque de développer une hyperkaliémie. Le critère d'évaluation principal de l'étude était la proportion de sujets appartenant aux 4 catégories suivantes à 3 mois : pas d'inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), d'antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII), d'antagoniste des récepteurs de l'angiotensine et d'inhibiteur de la néprilysine (ARNI) ou à une dose inférieure à la dose cible et pas d'antagoniste des récepteurs des minéralocorticoïdes (ARM) ; IEC/ARAII/ARNI à la dose cible et sans ARM ; ARM à une dose inférieure à la dose cible ; ARM à la dose cible.

Des patients atteints d'insuffisance cardiaque de classe II-IV selon la New York Heart Association (NYHA), avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) ≤40%, un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) de 20 à 59 ml/min/1,73 m2 et un taux de potassium sérique de 4,0 à 5,5 mmol/L ont été randomisés pour recevoir Lokelma ou un placebo (1:1) pendant 3 mois. L'augmentation des doses des inhibiteurs du SRAA jusqu'aux doses recommandées par les lignes directrices a été encouragée mais non imposée, et l'augmentation des doses de Lokelma ou de placebo a été effectuée en parallèle afin de prévenir l'hyperkaliémie.

L'étude a été arrêtée prématurément pendant la pandémie de Covid-19 en raison de problèmes de recrutement et de difficultés à assurer une surveillance adéquate de la sécurité lorsque les patients n'étaient pas en mesure de se rendre aux visites d'étude et de contrôle en laboratoire. De ce fait, 182 patients ont été randomisés au lieu des 280 prévus. La fin prématurée de l'étude ne permet pas de tirer des conclusions définitives sur l'efficacité primaire et les autres mesures d'efficacité.

Étude 7 - REALIZE-K

Il s'agissait d'un essai de phase 4, prospectif, en double aveugle, avec arrêt randomisé, visant à déterminer l'efficacité et la sécurité d'emploi de Lokelma pour optimiser le traitement par ARM chez des patients atteints d'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite. Le critère principal était l'obtention d'une réponse optimale, définie comme la combinaison d'une kaliémie dans la plage normale (3,5-5,0 mmol/L), sous spironolactone à une dose ≥25 mg/jour, sans recours à une thérapie de secours pour l'hyperkaliémie.

L'étude a inclus des adultes avec un diagnostic d'insuffisance cardiaque établi (depuis au moins 3 mois), une FEVG ≤40 %, des symptômes de classe II-IV selon la NYHA, recevant un traitement par IEC/ARA/ARNI et un bêtabloquant (sauf contre-indication) à une dose stable depuis au moins 4 semaines. La participation était autorisée pour les patients ne prenant pas d'ARM ainsi que pour ceux recevant de la spironolactone ou de l'éplérénone à une dose <25 mg une fois par jour.

Les patients ont été sélectionnés puis inclus dans une phase de run-in en ouvert, comportant deux cohortes. La cohorte 1 regroupait les patients présentant une hyperkaliémie prévalente (définie comme une kaliémie entre 5,1 et 5,9 mmol/L) et un DFGe ≥30 ml/min/1,73 m². Les patients de cette cohorte ont reçu Lokelma pour normaliser la kaliémie, puis la spironolactone a été initiée ou augmentée selon le protocole. La cohorte 2 comprenait les patients à haut risque d'hyperkaliémie (définie soit par un antécédent de kaliémie >5,0 mmol/L au cours des 36 mois précédents et un DFGe ≥30 ml/min/1,73 m², SOIT par une kaliémie de 4,5 à 5,0 mmol/L avec un DFGe de 30 à 60 ml/min/1,72 m², SOIT par une kaliémie de 4,5 à 5,0 mmol/L et un âge >75 ans). Chez ces patients, la spironolactone était initiée ou augmentée jusqu'à la dose cible ; ceux développant une hyperkaliémie recevaient Lokelma pour normaliser la kaliémie, tandis que les patients ne présentant pas d'hyperkaliémie dans les 4 semaines étaient retirés de l'étude.

Dans cet essai, l'utilisation de Lokelma a conduit à une occurrence plus élevée de réponse optimale pour le critère principal par rapport au placebo (OR 4,45 [IC 95 % : 2,89-6,86], p<0,001 ; pourcentages estimés : 71 % vs 36 %). Ces résultats demeuraient cohérents même après exclusion des patients recevant 15g de Lokelma à la randomisation. Lokelma a également amélioré les critères secondaires *versus* placebo : survenue d'une normokaliémie sous dose randomisée de spironolactone et sans recours à une thérapie de secours pour hyperkaliémie (OR 4,58 [IC 95 % : 2,78–7,55], p<0,001 ; pourcentages estimés : 58 % vs 23 %) ; obtention de la dose de spironolactone ≥25 mg/jour (OR 4,33 [IC 95 % : 2,50–7,52], p<0,001 ; pourcentages estimés : 81 % vs 50 %) ; délai avant le premier épisode d'hyperkaliémie (kaliémie >5,0 mmol/L) (HR 0,51 [IC 95 % : 0,37–0,71], p<0,001) ; et délai avant la première diminution ou l'arrêt de la dose de spironolactone pour cause d'hyperkaliémie (HR 0,37 [IC 95 % : 0,17–0,73], p=0,006).

Étude 8 - STABILIZE-CKD

Il s'agissait d'une étude de phase 3, randomisée, en double aveugle, en groupes parallèles, contrôlée *versus* placebo, visant à évaluer si Lokelma, en complément d'un traitement par IEC ou ARAII, est supérieur au placebo pour ralentir la progression de la maladie rénale chronique au fil du temps chez les patients présentant une hyperkaliémie ou un risque d'hyperkaliémie. Les critères d'évaluation principaux étaient la pente totale du DFGe (de la randomisation à la fin du traitement) et la pente chronique du DFGe (de 12 semaines après la randomisation à la fin du traitement).

L'étude a inclus des patients présentant un DFGe de 25 à 59 ml/min/1,73 m^2, un rapport albumine-créatinine urinaire (uACR) de 200 à 5000 mg/g et une hyperkaliémie (potassium sérique [sK+] >5,0 à ≤6,5 mmol/L) sous traitement adéquat/limité par IEC/ARAII ou une normokaliémie sous traitement limité par IEC/ARAII. Les patients présentant une insuffisance cardiaque congestive de classe NYHA III à IV au moment de la sélection ou des antécédents d'insuffisance cardiaque sévère ou symptomatique ont été exclus de l'étude.

L'étude comprenait une période de sélection, une phase d'initiation (avec jusqu'à 72 heures de Lokelma en ouvert pour que les participants maintiennent ou atteignent la normokaliémie), une phase de run-in de 3 mois (au cours de laquelle le lisinopril ou le valsartan devaient être augmentés jusqu'aux doses maximales tolérées dans le cadre de la gestion du potassium par Lokelma en ouvert), une phase d'entretien randomisée, en aveugle et initialement prévue pour une durée de 24 mois (1 :1 Lokelma ou placebo apparié en aveugle, tant le lisinopril que le valsartan et Lokelma/placebo ont été titrés et surveillés pour l'évaluation de l'efficacité et de la sécurité), et une visite de suivi.

L'essai a été interrompu prématurément en raison de difficultés de recrutement, ce qui s'est traduit par une réduction de la taille de l'échantillon (760 patients randomisés au lieu des 1360 prévus) et par une durée de suivi post-randomisation plus courte (médiane d'environ 8 à 9 mois, au lieu des 24 mois prévus). Cela empêche toute conclusion sur la pente du DFGe et les résultats rénaux durs.

Dans une analyse groupée d'études cliniques contrôlées *versus* placebo portant sur Lokelma chez des patients non dialysés (PRIORITIZE-HF, REALIZE-K, STABILIZE-CKD), un plus grand nombre de patients atteints d'insuffisance cardiaque préexistante ont vu leur insuffisance cardiaque s'aggraver sous Lokelma par rapport au placebo (voir rubrique 4.8).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Lokelma dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique présentant une hyperkaliémie (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le cyclosilicate de zirconium sodique est une molécule inorganique insoluble, qui ne subit pas de métabolisme enzymatique. De plus, les essais cliniques ont montré qu'il n'est pas absorbé dans la circulation systémique. Une étude d'équilibre de masse *in vivo* chez le rat a montré que le cyclosilicate de zirconium sodique était retrouvé dans les fèces, sans signe d'absorption systémique. Compte tenu de ces facteurs et de l'insolubilité de Lokelma, aucune étude *in vivo* ou *in vitro* n'a été réalisée pour examiner son effet sur les enzymes du cytochrome P450 (CYP450) ou l'activité des transporteurs.

Élimination

Le cyclosilicate de zirconium sodique est éliminé dans les fèces.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et toxicologie des fonctions de reproduction et du développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Aucun

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Sachets de 5 ou 10 g de poudre, en PET/aluminium/PEBDL laminé ou en PET/PEBD/aluminium/EAA/PEBDL laminé

Présentation : 3 ou 30 sachets

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1173/001
EU/1/17/1173/002
EU/1/17/1173/003
EU/1/17/1173/004
EU/1/17/1173/007
EU/1/17/1173/009
EU/1/17/1173/010
EU/1/17/1173/012

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 22 mars 2018
Date du dernier renouvellement : 15 février 2023

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

07/2025

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.