

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr **LOKELMA®**

cyclosilicate de zirconium sodique en poudre pour suspension orale

5 g et 10 g

Liant du potassium (Code ATC : V03AE10)

AstraZeneca Canada Inc.
1004, Middlegate Road
Mississauga (Ontario)
L4Y 1M4
www.astrazeneca.ca

Date d'approbation initiale :
23 juillet 2019

Date de révision :
12 août 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 231794

LOKELMA® est une marque déposée de ZS Pharma, Inc., utilisée sous licence par AstraZeneca Canada Inc.

TABLE DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants et adolescents.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
3.1 Posologie recommandée et ajustement posologique	4
L'indication d'utilisation chez les enfants et les adolescents n'est pas autorisée par Santé Canada.	5
3.2 Administration	5
3.3 Reconstitution	5
3.4 Dose oubliée.....	5
4 SURDOSAGE	5
5 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	6
6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
6.1 Populations particulières.....	7
6.1.1 Femmes enceintes.....	7
6.1.2 Femmes qui allaitent.....	7
6.1.3 Enfants et adolescents.....	8
7 EFFETS INDÉSIRABLES	8
7.1 Aperçu des effets indésirables	8
7.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	8
7.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques (< 1 %) 11	
7.4 Résultats anormaux aux analyses de laboratoire : données hématologiques, biologiques et autres données quantitatives	11
8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
8.1 Aperçu	12
8.2 Interactions médicament-médicament.....	12
8.3 Interactions médicament-aliment	14
8.4 Interactions médicament-plante médicinale	14
8.5 Interactions médicament-examens de laboratoire.....	14
9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	14
9.1 Mode d'action	14
9.2 Pharmacodynamie.....	14
9.3 Pharmacocinétique	15
10 CONSERVATION, STABILITÉ ET ÉLIMINATION	15
11 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	15
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	16
12 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	16

13	ÉTUDES CLINIQUES	17
13.1	Plan de l'étude et caractéristiques démographiques des participants.....	17
13.2	Résultats des études.....	20
14	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	26
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	28

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

LOKELMA (cyclosilicate de zirconium sodique) est indiqué pour :

- le traitement de l'hyperkaliémie chez les patients adultes.

1.1 Enfants et adolescents

Enfants et adolescents (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation chez les enfants et les adolescents n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les données probantes recueillies au cours des études cliniques ainsi que l'expérience obtenue laissent penser que l'emploi chez les personnes âgées ne donne pas lieu à des différences sur le plan de l'innocuité ou de l'efficacité.

2 CONTRE-INDICATIONS

- LOKELMA est contre-indiqué chez les patients qui sont hypersensibles au médicament ou à tout composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement.

3 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

3.1 Posologie recommandée et ajustement posologique

Traitement de l'hyperkaliémie chez les adultes

LOKELMA ne doit pas être utilisé en traitement d'urgence pour une hyperkaliémie mettant la vie en danger, étant donné son début d'action retardé. LOKELMA commence à réduire le taux sérique de potassium une (1) heure après l'administration chez les patients présentant une hyperkaliémie (voir [Pharmacodynamie](#) et [ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Phase de correction

Pour les patients dont le taux sérique de potassium est > 5,0 mmol/L, la dose de départ recommandée de LOKELMA pour atteindre une normokaliémie est de 10 g administrés trois fois par jour (f.p.j.) pendant une période maximale de 48 heures. Lorsque la normokaliémie (entre 3,5 et 5,0 mmol/L) est atteinte, le traitement d'entretien doit être suivi (voir ci-dessous).

Si la normokaliémie n'est pas atteinte au début du 3^e jour, d'autres approches thérapeutiques doivent être envisagées.

Phase d'entretien

Pour le traitement d'entretien prolongé, la dose minimale efficace de LOKELMA pour prévenir la récurrence de l'hyperkaliémie doit être établie. Il faut surveiller le taux sérique de potassium selon la norme de pratique clinique et ajuster la dose de LOKELMA en fonction du taux sérique de potassium et de la valeur cible désirée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS,

Surveillance et épreuves de laboratoire). La dose recommandée est de 5 g une fois par jour, que l'on peut augmenter (par paliers de 5 g une fois par jour) jusqu'à 10 g une fois par jour ou réduire jusqu'à 5 g une fois tous les 2 jours, au besoin, pour maintenir un taux de potassium normal. La dose d'entretien ne doit pas dépasser 10 g une fois par jour.

Traitement des patients en hémodialyse chronique

Chez les patients dialysés, LOKELMA ne doit être administré que les jours sans dialyse. La dose de départ recommandée est de 5 g une fois par jour tous les jours sans dialyse; une phase de correction n'est pas nécessaire. Pour établir la normokaliémie (4,0-5,0 mmol/L), la dose peut être augmentée ou diminuée une fois par semaine en fonction du taux sérique de potassium avant la dialyse après le long intervalle interdialytique (LIID). La dose peut être ajustée une fois par semaine par paliers de 5 g jusqu'à un maximum de 15 g une fois par jour les jours sans dialyse, ou réduite à zéro (interruption du traitement) pendant quelques jours pour atteindre une normokaliémie. Pour maintenir la normokaliémie, il est recommandé de surveiller régulièrement le taux sérique de potassium (p. ex. toutes les quatre semaines ou moins souvent) avant la dialyse après le LIID.

L'indication d'utilisation chez les enfants et les adolescents n'est pas autorisée par Santé Canada.

3.2 Administration

LOKELMA est destiné à l'administration par voie orale et peut être pris avec ou sans aliments. Il faut administrer LOKELMA par voie orale sous forme de suspension dans l'eau.

3.3 Reconstitution

Les patients doivent vider tout le contenu du sachet dans un verre contenant environ 45 mL d'eau. Ils doivent bien mélanger et boire pendant que la poudre, qui ne se dissout pas, est toujours en suspension. La suspension est insipide et présente un aspect trouble. Si la poudre se dépose au fond du verre, il faut remuer de nouveau le mélange. Il faut ajouter de l'eau pour s'assurer que la dose a été prise au complet. Voir [CONSERVATION, STABILITÉ ET ÉLIMINATION](#).

3.4 Dose oubliée

Il faut informer le patient que s'il oublie de prendre une dose, il doit prendre la dose suivante à l'heure habituelle.

4 SURDOSAGE

Le surdosage par LOKELMA peut entraîner une hypokaliémie. Le taux sérique de potassium doit être vérifié et des suppléments de potassium doivent être administrés au besoin.

Pour traiter une surdose médicamenteuse soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

5 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Poudre pour suspension orale en sachets de 5 g et de 10 g	Aucun

LOKELMA est une poudre de couleur blanche à grisâtre, insoluble, qui est reconstituée dans de l'eau pour une administration orale.

Chaque sachet contient 5 g ou 10 g de cyclosilicate de zirconium sodique. Chaque 5 g de cyclosilicate de zirconium sodique contient environ 400 mg de sodium.

LOKELMA à 5 g est offert dans des boîtes de 30 sachets.

LOKELMA à 10 g est offert dans des boîtes de 3 ou de 30 sachets.

6 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Appareil cardiovasculaire

Durant la correction de l'hyperkaliémie, on peut observer un allongement de l'intervalle QT comme étant le résultat physiologique d'un déclin dans la concentration sérique du potassium.

Capacité de conduire et de faire fonctionner des machines

LOKELMA a une influence négligeable ou nulle sur la capacité de conduire et de faire fonctionner des machines.

Œdème

Chaque 5 g de LOKELMA contient environ 400 mg de sodium. LOKELMA capte préférentiellement le potassium en échange de cations de sodium et d'hydrogène, ce qui par conséquent augmente le risque d'œdème et de rétention liquidienne. Il faut surveiller les signes d'œdème, particulièrement chez les patients qui doivent restreindre leur apport en sodium ou ont tendance à avoir une surcharge liquidienne associée à des comorbidités (p. ex. insuffisance cardiaque ou maladie rénale). Il faut aviser les patients de réduire leur apport alimentaire en sodium, s'il y a lieu.

Appareil digestif

LOKELMA n'a pas été étudié chez les patients présentant des troubles gastro-intestinaux graves ou ayant des antécédents de chirurgies gastro-intestinales majeures. Il faut éviter d'utiliser LOKELMA chez les patients ayant une constipation grave, ou une obstruction ou occlusion des intestins, y compris des troubles liés à une anomalie postopératoire de la motilité des intestins.

LOKELMA peut augmenter temporairement le pH gastrique, ce qui modifie la solubilité et la cinétique d'absorption des médicaments concomitants dont la biodisponibilité est dépendante du pH (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

On ne dispose pas de données concernant les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Le taux sérique de potassium doit être surveillé lorsque cela est indiqué sur le plan clinique, y compris après que des modifications ont été apportées à des médicaments ayant un effet sur le taux sérique de potassium (p. ex. les inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone [SRAA] ou les diurétiques), et après l'ajustement de la dose de LOKELMA.

Une hypokaliémie peut survenir. En pareil cas, un ajustement posologique peut être nécessaire afin de prévenir une hypokaliémie modérée à grave (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), Phase d'entretien). Chez les patients affichant un taux sérique de potassium < 3,0 mmol/L, il faut interrompre l'administration de LOKELMA et réévaluer le patient.

Une réduction du taux sérique d'aldostérone et une hausse du taux sérique de bicarbonate peuvent être observées chez les patients traités par LOKELMA (voir [ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Fonction rénale

LOKELMA n'a pas été étudié chez les patients en dialyse péritonéale.

Santé sexuelle

Fertilité

Il n'y a pas de données sur LOKELMA concernant la fertilité chez l'humain. On n'a observé aucun effet indésirable significatif sur la fertilité des mâles ou des femelles chez le rat (voir [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

6.1 Populations particulières

6.1.1 Femmes enceintes

Aucune étude clinique n'a été menée chez les femmes enceintes.

Des études sur la reproduction ont été effectuées chez des lapins et des rats avec du cyclosilicate de zirconium sodique à des doses allant jusqu'à 6 g/kg/jour (équivalent respectivement à 116 g/jour et à 58 g/jour chez l'humain, en supposant une masse corporelle de 60 kg). Ces études n'indiquent aucun effet nocif direct sur la grossesse, le développement embryonnaire/fœtal, la parturition ou le développement postnatal (voir [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Étant donné que les études sur la reproduction animale ne reflètent pas toujours la réponse chez l'humain, LOKELMA ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits escomptés pour la mère l'emportent sur les risques pour le fœtus.

6.1.2 Femmes qui allaitent

Aucune étude clinique n'a été menée chez les femmes qui allaitent.

En raison de ses propriétés physicochimiques, le cyclosilicate de zirconium sodique n'est pas absorbé par voie générale et ne devrait pas être excrété dans le lait maternel.

6.1.3 Enfants et adolescents

Enfants et adolescents (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation chez les enfants et les adolescents n'est pas autorisée par Santé Canada.

7 EFFETS INDÉSIRABLES

7.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité de LOKELMA dans le traitement de l'hyperkaliémie a été évaluée dans des études cliniques auxquelles ont participé 1760 patients, dont 507 ont été exposés pendant une période d'au moins un an.

Les effets indésirables le plus souvent rapportés étaient les manifestations liées à un œdème, signalées chez 5,7 % des patients traités par LOKELMA, ainsi que chez 1,7 %, 1,8 %, 5,3 % et 14,3 % des patients affectés au hasard au placebo ou à LOKELMA à 5 g, à 10 g ou à 15 g une fois par jour pendant une période allant jusqu'à 1 mois, respectivement. Au total, 53 % ont été pris en charge au moyen d'un traitement diurétique ou d'un ajustement de la dose de diurétique; les autres patients n'ont pas eu besoin de traitement.

Dans les études cliniques, une hypokaliémie est apparue chez 4,1 % des patients traités par LOKELMA, avec un taux sérique de potassium inférieur à 3,5 mmol/L qui s'est résorbé après un ajustement de la dose ou un arrêt du traitement par LOKELMA.

De plus, l'innocuité de LOKELMA a été évaluée dans le cadre d'une étude à double insu contrôlée par placebo chez des patients en hémodialyse chronique atteints d'hyperkaliémie qui ont reçu LOKELMA (n = 96) ou un placebo (n = 99) pendant 8 semaines. Les manifestations indésirables les plus fréquemment observées au cours de l'essai ont été la constipation (LOKELMA : 4 %; placebo : 3 %) et la diarrhée (LOKELMA : 4 %; placebo : 6 %). Une hypokaliémie (taux sérique de potassium inférieur à 3,5 mmol/L) est survenue chez 5,2 % des participants recevant LOKELMA et 6,1 % des participants recevant le placebo. L'interruption du traitement par LOKELMA a permis de corriger l'hypokaliémie sans modifier les paramètres de la dialyse. Il n'y a pas eu de manifestations indésirables liées à un œdème chez les participants en hémodialyse traités par LOKELMA.

7.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés à ceux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables associés à un médicament qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Le [Tableau 2](#) fournit un résumé des effets indésirables les plus fréquents (survenus chez ≥ 1 % des patients), évalués comme étant liés au traitement à l'étude, dans la phase d'entretien des études contrôlées par placebo ZS-003 et ZS-004.

Tableau 2 – Effets indésirables* survenus chez ≥ 1 % des patients, études ZS-003 (phase d’entretien allant jusqu’à 12 jours) et ZS-004 (phase d’entretien allant jusqu’à 28 jours)

Organe ou système Terme privilégié	ZS < 5 g 1 f.p.j. ^a (n = 199)	ZS 5 g 1 f.p.j. (n = 110)	ZS 10 g 1 f.p.j. (n = 114)	ZS 15 g 1 f.p.j. ^b (n = 56)	Placebo (n = 301)
	Nombre (%) ^c de patients				
Troubles du métabolisme et de la nutrition Hypokaliémie (K+S < 3,5 mmol/L)	1 (0,5)	0 (0,0)	7 (6,1)	11 (19,6)	2 (0,7)
Troubles généraux et anomalies au site d’administration					
Manifestations liées à un œdème ^d	2 (1,0)	2 (1,8)	6 (5,3)	8 (14,3)	5 (1,7)
Surcharge liquidienne	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Rétention liquidienne	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,8)	0 (0,0)
Œdème généralisé	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (3,6)	0 (0,0)
Œdème	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (0,9)	1 (1,8)	0 (0,0)
Œdème périphérique	2 (1,0)	0 (0,0)	5 (4,4)	6 (10,7)	5 (1,7)

* Déterminés par le commanditaire en fonction de données regroupées.

^a Comprend des patients recevant une dose de 1,25 g ou de 2,5 g.

^b La dose de 15 g a été seulement administrée dans l’étude ZS-004.

^c Les pourcentages sont fondés sur le nombre total de sujets dans le groupe de traitement (n).

^d Un patient a présenté plus d’une manifestation liée à l’œdème.

n = Nombre de sujets dans le groupe de traitement; f.p.j. = une fois par jour; K+S = potassium sérique.

Le [Tableau 3](#) et le [Tableau 4](#) fournissent un résumé des effets indésirables les plus fréquents (survenus chez ≥ 1 % des patients), évalués comme étant liés au traitement à l’étude, dans les études en mode ouvert et à long terme ZS-004E et ZS-005, respectivement.

Tableau 3 – Effets indésirables* survenus chez ≥ 1 % des patients dans l'étude ZS-004E (traitement d'entretien par LOKELMA 1 f.p.j. pendant une période maximale de 11 mois)

Organe ou système Terme privilégié	Étude 004E (N = 123)
	Nombre (%)^a de patients
Troubles généraux et anomalies au site d'administration Œdème périphérique	2 (1,6)
Examens Allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme	2 (1,6)
Troubles du métabolisme et de la nutrition Hypomagnésémie	2 (1,6)
Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif Spasmes musculaires	3 (2,4)

* Déterminés par le chercheur en fonction des données sur chaque cas individuel.

^a Les pourcentages sont fondés sur le nombre total de sujets dans le groupe de traitement (N).

N = Nombre de sujets dans le groupe de traitement; f.p.j. = fois par jour.

Tableau 4 – Effets indésirables* survenus chez ≥ 1 % des patients dans l'étude ZS-005 (traitement d'entretien par LOKELMA 1 f.p.j. pendant une période maximale de 12 mois)

Organe ou système Terme privilégié	Étude 005 (N = 746)
	Nombre (%)^a de patients
Troubles gastro-intestinaux Constipation	23 (3,1)
Nausées	13 (1,7)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration Œdème périphérique	13 (1,7)

* Déterminés par le chercheur en fonction des données sur chaque cas individuel.

^a Les pourcentages sont fondés sur le nombre total de sujets dans le groupe de traitement (N).

N = Nombre de sujets dans le groupe de traitement; f.p.j. = fois par jour.

Le [Tableau 5](#) présente un résumé des effets indésirables les plus fréquents (survenus chez ≥ 1 % des patients), évalués comme étant liés au traitement à l'étude, dans l'étude menée auprès de patients en hémodialyse chronique.

Tableau 5 – Effets indésirables* survenus chez ≥ 1 % des patients dans l'étude sur l'hémodialyse chronique (étude D9480C00006)

Organe ou système Terme privilégié	LOKELMA (N = 96)	Placebo (N = 99)
Nombre (%) ^a de patients		
Troubles gastro-intestinaux		
Constipation	2 (2,1)	1 (1,0)
Diarrhée	1 (1,0)	3 (3,0)

* Déterminés par le chercheur en fonction des données sur chaque cas individuel.

^a Les pourcentages sont fondés sur le nombre total de sujets dans le groupe de traitement (N).

N = Nombre de patients dans le groupe de traitement.

Comprend les effets indésirables survenus chez ≥ 1 % des patients pendant la période de traitement ou la période de suivi.

7.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques (< 1 %)

Les manifestations indésirables moins fréquentes liées au traitement figurant dans la liste ci-dessous, évaluées par le chercheur, ont été signalées chez < 1 % des patients (et chez plus de 2 patients) dans les études en mode ouvert et à long terme ZS-004E et ZS-005, et qui ne sont pas représentées dans le [Tableau 3](#) et le [Tableau 4](#).

Troubles cardiaques : Insuffisance cardiaque congestive

Troubles gastro-intestinaux : Diarrhée, vomissements

Infections et infestations : Gastro-entérite

Examens : Diminution du calcium ionisé

Troubles du métabolisme et de la nutrition : Hypocalcémie, hypokaliémie

7.4 Résultats anormaux aux analyses de laboratoire : données hématologiques, biologiques et autres données quantitatives

Tableau 6 – Résultats anormaux aux analyses de laboratoire : données biologiques chez les patients non dialysés

		Patients traités par LOKELMA
Potassium sérique	Valeurs < 3,5 mmol/L	4,1 %*
	Valeurs < 2,5 mmol/L	0,0 %

* S'est résorbé après un ajustement de la dose ou un arrêt du traitement par LOKELMA.

Tableau 7 – Résultats anormaux aux analyses de laboratoire : données biologiques chez les patients en hémodialyse chronique

		LOKELMA (N = 96)	Placebo (N = 99)
		Nombre (%) ^a de patients	
Potassium sérique ^b	Valeurs < 3,5 mmol/L	5 (5,2)	6 (6,1)
	Valeurs < 3,0 mmol/L	3 (3,1)	1 (1,0)
	Valeurs < 2,5 mmol/L	2 (2,1)	1 (1,0)

^a Les pourcentages sont fondés sur le nombre total de sujets dans le groupe de traitement (N).

^b Comprend les taux sériques de potassium avant la dialyse.

N = Nombre de patients dans le groupe de traitement.

8 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

8.1 Aperçu

Étant donné que LOKELMA n'est pas absorbé ni métabolisé par l'organisme, on ne s'attend à aucun effet d'autres produits médicinaux sur l'action pharmacologique de LOKELMA.

LOKELMA peut augmenter temporairement le pH gastrique, ce qui modifie la solubilité et la cinétique d'absorption des médicaments concomitants dont la biodisponibilité est dépendante du pH. Par conséquent, les médicaments par voie orale dont la biodisponibilité est dépendante du pH gastrique doivent être administrés au moins 2 heures avant ou 2 heures après la prise de LOKELMA.

8.2 Interactions médicament-médicament

La liste de médicaments du [Tableau 8](#) se base soit sur des rapports ou des études sur les interactions médicamenteuses, soit sur des interactions possibles dont la gravité et l'ampleur sont prévisibles (c.-à-d. celles qui constituent des contre-indications). L'administration concomitante de LOKELMA et d'amlodipine, de dabigatran, de clopidogrel, d'atorvastatine, de furosémide, de glipizide, de warfarine, de losartan ou de lévothyroxine a été examinée dans une étude sur les interactions médicament-médicament menée chez des sujets sains.

L'administration concomitante de LOKELMA et d'amlodipine, de glipizide, de losartan et de lévothyroxine n'a pas entraîné de changements dans l'exposition. L'administration concomitante de LOKELMA et de clopidogrel, de furosémide et de warfarine a entraîné des changements dans la concentration de ces médicaments. Toutefois, le changement dans l'exposition de ces médicaments n'a pas été considéré cliniquement important, et aucun ajustement posologique n'est requis. L'administration concomitante de LOKELMA et d'atorvastatine et de dabigatran a produit des changements cliniquement significatifs dans l'exposition et ces médicaments doivent être administrés au moins 2 heures avant ou 2 heures après la prise de LOKELMA.

Tableau 8 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Dénomination commune	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Atorvastatine	EC	L'administration concomitante de 10 g LOKELMA avec 10 mg d'atorvastatine a entraîné une augmentation de la C _{max} de l'atorvastatine et du métabolite o-OH de l'atorvastatine de 69 % et 37 %, respectivement, et une augmentation de 16 % de l'exposition générale au métabolite o-OH de l'atorvastatine par comparaison à l'atorvastatine administrée seule.	L'atorvastatine doit être administrée au moins 2 heures avant ou 2 heures après la prise de LOKELMA.
Antifongiques azolés (p. ex. kétoconazole, itraconazole, posaconazole)	T	LOKELMA augmente temporairement le pH gastrique, ce qui modifie l'absorption des médicaments concomitants dont la solubilité est dépendante du pH.	Les antifongiques azolés doivent être administrés au moins 2 heures avant ou 2 heures après la prise de LOKELMA.
Dabigatran	EC	L'administration concomitante de 10 g de LOKELMA avec 75 mg de dabigatran a entraîné une diminution de 40 % de l'exposition générale au dabigatran par comparaison au dabigatran administré seul.	Le dabigatran doit être administré au moins 2 heures avant ou 2 heures après la prise de LOKELMA.
Inhibiteurs de la protéase (p. ex. atazanavir, nelfinavir, indinavir, ritonavir, saquinavir, raltégravir, lédipasvir, rilpivirine)	T	LOKELMA augmente temporairement le pH gastrique, ce qui modifie l'absorption des médicaments concomitants dont la solubilité est dépendante du pH.	Les inhibiteurs de la protéase doivent être administrés au moins 2 heures avant ou 2 heures après la prise de LOKELMA.
Inhibiteurs de la tyrosine kinase (p. ex. erlotinib, dasatinib, nilotinib)	T	LOKELMA augmente temporairement le pH gastrique, ce qui modifie l'absorption des médicaments concomitants dont la solubilité est dépendante du pH.	Les inhibiteurs de la tyrosine kinase doivent être administrés au moins 2 heures avant ou 2 heures après la prise de LOKELMA.

Légende : EC = Essai clinique; T = Théorique

LOKELMA peut être administré en concomitance, sans intervalle entre leur administration respective, avec des médicaments par voie orale dont la biodisponibilité n'est pas dépendante du pH.

8.3 Interactions médicament-aliment

On n'a pas établi d'interactions avec les aliments.

8.4 Interactions médicament-plante médicinale

On n'a pas établi d'interactions avec les produits à base de plantes médicinales.

8.5 Interactions médicament-examens de laboratoire

On n'a pas établi d'interactions avec les examens de laboratoire.

9 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

9.1 Mode d'action

LOKELMA (cyclosilicate de zirconium sodique) est une poudre inorganique non polymérique non absorbée ayant une structure microporeuse uniforme qui capte préférentiellement le potassium en échange de cations de sodium et d'hydrogène. *In vitro*, le cyclosilicate de zirconium sodique est hautement sélectif pour les ions potassium, même en présence d'autres cations tels que le calcium et le magnésium. Il augmente l'excrétion fécale du potassium en liant le potassium dans toute la lumière du tube digestif. La liaison du potassium réduit la concentration de potassium libre dans la lumière gastro-intestinale, ainsi que l'absorption du potassium, ce qui diminue le taux sérique de potassium.

9.2 Pharmacodynamie

Le cyclosilicate de zirconium sodique commence à réduire le taux sérique de potassium une heure après son administration chez les patients présentant une hyperkaliémie. Généralement, la normokaliémie est atteinte en 24 à 48 heures de traitement à une dose de 10 g 3 f.p.j. Le cyclosilicate de zirconium sodique n'exerce aucun effet net sur les taux sériques de calcium ou de magnésium. La normokaliémie est soutenue chez les patients prenant du cyclosilicate de zirconium sodique de manière continue. Chez les patients qui ne poursuivent pas le traitement, le taux sérique de potassium augmente de nouveau. Une étroite corrélation est observée entre le taux sérique initial de potassium et l'effet réducteur sur le potassium, les patients ayant un taux sérique de potassium plus élevé au départ affichant des réductions plus marquées de la kaliémie.

Aucune étude n'a été réalisée pour examiner l'effet des aliments sur la pharmacodynamie du cyclosilicate de zirconium sodique.

Dans une étude menée chez des sujets sains ayant reçu LOKELMA à raison de 5 g ou 10 g une fois par jour pendant 4 jours, une réduction de la kaliémie dépendante de la dose et de l'excrétion urinaire totale de potassium s'est accompagnée de hausses de l'excrétion fécale de potassium. Aucune variation statistiquement significative de l'excrétion urinaire de sodium n'a été observée dans cette étude.

Il a été démontré que le cyclosilicate de zirconium sodique se lie à l'ammonium *in vitro* et *in vivo*, ce qui provoque l'élimination de l'ammonium et une hausse du taux sérique de bicarbonate. Administré à raison de 5 g une fois par jour, de 10 g une fois par jour et de 15 g une fois par jour, LOKELMA a entraîné des hausses respectives de 1,1 mmol/L, de 2,3 mmol/L et de 2,6 mmol/L du taux sérique de bicarbonate, comparativement à une augmentation moyenne de 0,6 mmol/L chez les patients recevant le placebo. LOKELMA a produit une réduction du taux sérique d'aldostérone (variation allant de -30 % à -31 %) comparativement au placebo (+14 %). Aucun effet sur la tension artérielle systolique et diastolique n'a été observé.

9.3 Pharmacocinétique

Le cyclosilicate de zirconium sodique (ZS) est un composé inorganique insoluble qui n'est pas soumis au métabolisme enzymatique. Aucune étude *in vivo* ou *in vitro* n'a été effectuée pour examiner les effets du cyclosilicate de zirconium sodique sur les enzymes du cytochrome P450 (CYP450) ou sur l'activité des transporteurs. Chez les patients présentant une hyperkaliémie (étude ZS-004), on a effectué des tests sur des échantillons entiers de sang et d'urine pour évaluer les concentrations de zirconium après l'administration une fois par jour de ZS de 5 g à 15 g pendant 14 ou 28 jours; les concentrations de zirconium étaient en deçà de la limite inférieure de quantification. Une étude d'équilibre des masses *in vivo* menée chez le rat a montré que le cyclosilicate de zirconium sodique était récupéré à ≥ 97 % dans les fèces dans les 3 jours sans indication d'absorption générale.

10 CONSERVATION, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

Conservez à 15-30 °C. LOKELMA doit être pris immédiatement après la reconstitution.

Gardez hors de la vue et de la portée des enfants.

Tout produit inutilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales en vigueur.

11 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

Pas d'exigences particulières.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

12 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : cyclosilicate de zirconium sodique

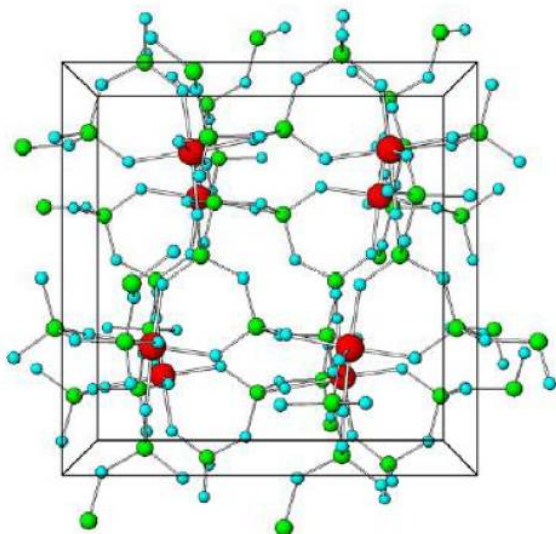
Nom chimique : silicate de zirconium sodique hydraté

Formule moléculaire et masse moléculaire :

$\text{Na}_{\sim 1,5}\text{H}_{\sim 0,5}\text{ZrSi}_3\text{O}_9 \cdot 2\text{--}3\text{H}_2\text{O}$

390,5–408,5 daltons

Formule développée :



Représentation de la structure de la cellule unitaire (modèle boules-bâtonnets) du réseau cristallin principal microporeux du cyclosilicate de zirconium sodique. Rouge = zirconium, vert = silicium, bleu = atomes d'oxygène. Les cations ne sont pas représentés.

Propriétés physicochimiques : Poudre de couleur blanche à grisâtre, complètement insoluble et hautement sélective pour le potassium par rapport aux cations divalents.

13 ÉTUDES CLINIQUES

13.1 Plan de l'étude et caractéristiques démographiques des participants

Tableau 9 – Résumé des données démographiques des études cliniques dans l'hyperkaliémie

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (n) traités/ayant terminé l'étude	Âge moyen (tranche)	Sexe n (%)
ZS-002	Étude à répartition aléatoire, à double insu, contrôlée par placebo et à dose croissante	0,3 g de ZS 3 g de ZS 10 g de ZS Placebo 3 f.p.j. par voie orale avec les repas pendant 48 à 96 heures	90 sujets traités 12/12 24/24 24/24 30/30	71,1 ans (42 à 96)	M : 52 (58 %) F : 38 (42 %)
ZS-003	Étude à 2 phases Phase de correction : répartition aléatoire, double insu et contrôlée par placebo	Phase de correction			
		1,25 g de ZS 2,5 g de ZS 5 g de ZS 10 g de ZS Placebo 3 f.p.j. par voie orale avec les repas pendant 48 heures	753 sujets traités 154/150 141/137 157/152 143/140 158/157	65,7 ans (22 à 93)	M : 448 (59,5 %) F : 305 (40,5 %)
		Phase d'entretien			

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (n) traités/ayant terminé l'étude	Âge moyen (tranche)	Sexe n (%)
	Phase d'entretien : retrait randomisé pour les sujets ayant reçu du ZS au cours de la phase de correction	<p>Sujets sous ZS provenant de la phase de correction :</p> <p style="text-align: center;">1,25 g de ZS placebo</p> <p style="text-align: center;">2,5 g de ZS placebo</p> <p style="text-align: center;">5 g de ZS placebo</p> <p style="text-align: center;">10 g de ZS placebo</p> <p>1 f.p.j. pendant 12 jours</p> <p>Sujets sous placebo provenant de la phase de correction :</p> <p style="text-align: center;">1,25 g de ZS 2,5 g de ZS</p>	<p>447 sujets traités par ZS</p> <p style="text-align: center;">49/48 41/38</p> <p style="text-align: center;">54/52 46/43</p> <p style="text-align: center;">65/59 68/66</p> <p style="text-align: center;">63/61 61/58</p> <p>96 sujets traités par ZS</p> <p style="text-align: center;">46/44 50/49</p>	<p>65,5 ans (22 à 93)</p> <p>66,8 ans (27 à 88)</p>	<p>M : 261 (58 %)</p> <p>F : 186 (42 %)</p> <p>M : 56 (58 %)</p> <p>F : 40 (42 %)</p>
ZS-004	Phase de correction : un seul groupe de traitement par le ZS en mode ouvert	Phase de correction			
		10 g de ZS 3 f.p.j. pendant 48 heures	258/251	64,0 ans (22 à 89)	M : 149 (58 %) F : 109 (42 %)
	Phase d'entretien : répartition aléatoire, double insu et contrôlée par placebo	Phase d'entretien			
		<p>5 g de ZS 10 g de ZS 15 g de ZS Placebo 1 f.p.j. pendant 28 jours Réduction à 1 fois tous les 2 jours chez les sujets ayant un taux sérique de K de 3,0 à 3,4 mmol/L</p>	<p>237 sujets traités</p> <p style="text-align: center;">45/40 51/44 56/49 85/75</p>	<p>63,6 ans (22 à 89)</p>	<p>M : 138 (58 %)</p> <p>F : 99 (42 %)</p>

N° de l'étude	Plan de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets (n) traités/ayant terminé l'étude	Âge moyen (tranche)	Sexe n (%)
ZS-004E	Étude de prolongation de ZS-004 en mode ouvert et non contrôlée	Phase d'entretien : dose de départ de 10 g de ZS 1 f.p.j. pendant une période maximale de 11 mois. Ajustement posologique par paliers de 5 g jusqu'à un maximum de 15 g 1 f.p.j. ou un minimum de 5 g tous les 2 jours, selon le taux de potassium	123/79	64,0 ans (22 à 85)	M : 71 (58 %) F : 52 (42 %)
ZS-005	Étude en mode ouvert et non contrôlée	Phase de correction : 10 g de ZS, 3 f.p.j. pendant 24, 48 ou 72 heures Phase d'entretien : dose de départ de 5 g de ZS 1 f.p.j. pendant une période maximale de 12 mois. Ajustement posologique par paliers de 5 g jusqu'à un maximum de 15 g 1 f.p.j. ou un minimum de 5 g tous les 2 jours, selon le taux de potassium	751/746 746/466	63,6 ans (21 à 93)	M : 448 (60 %) F : 303 (40 %)
D9480C00006	Étude à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo Période d'ajustement posologique de 4 semaines suivie d'une période d'évaluation de 4 semaines	Dose de départ : ZS à 5 g ou placebo 1 f.p.j. les jours sans dialyse Après au moins 1 LIID, la dose pouvait être ajustée à la hausse ou à la baisse par paliers de 5 g jusqu'à un maximum de 15 g par jour sans dialyse pour maintenir un taux sérique de potassium avant la dialyse de 4,0-5,0 mmol/L	ZS – 96/92 Placebo – 99/96	58,1 ans (20 à 86)	M : 115 (59 %) F : 81 (41 %)

F : féminin, f.p.j. : fois par jour; K : potassium; LIID : long intervalle interdialytique; M : masculin; ZS : cyclosilicate de zirconium sodique

Les effets hypokaliémiant de LOKELMA ont été démontrés dans deux études à répartition aléatoire, à double insu et contrôlées par placebo (ZS-003, ZS-004) réalisées auprès de patients présentant une hyperkaliémie. Les deux études ont évalué la capacité initiale de LOKELMA à corriger l'hyperkaliémie sur une période de 48 heures et ensuite l'effet sur le maintien de la normokaliémie (taux sérique de potassium entre 3,5 et 5,0 mmol/L). Les études

comprenaient des patients (84 % de race blanche, 12 % de race noire) atteints de néphropathie chronique (58 %), d'insuffisance cardiaque (10 %) et de diabète (62 %), ainsi que des sujets traités par un inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) (68 %). De plus, deux études en mode ouvert (ZS-004E, ZS-005) ont été réalisées pour évaluer l'innocuité à long terme de LOKELMA. On a indiqué aux patients de poursuivre leur régime habituel sans modification particulière ou restriction alimentaire. On dispose de peu de données d'études cliniques sur LOKELMA chez les patients ayant des concentrations sériques de potassium supérieures à 6,5 mmol/L.

En outre, l'efficacité et l'innocuité de LOKELMA ont été démontrées dans le cadre d'une étude à double insu contrôlée par placebo réalisée auprès de 196 patients en hémodialyse chronique atteints d'hyperkaliémie qui ont reçu LOKELMA pendant 8 semaines. L'étude incluait des participants (52 % de Blancs, 34 % d'Asiatiques et 10 % de Noirs) qui étaient dialysés depuis en moyenne 7,9 ans et chez qui la fistule artérioveineuse était la voie d'accès prédominante (89 %).

13.2 Résultats des études

Dans ces études, LOKELMA a réduit le taux sérique de potassium et a maintenu ce taux dans les limites de la normokaliémie, sans égard à l'âge, au sexe, à la race, aux maladies coexistantes (néphropathie chronique [NC], insuffisance cardiaque, diabète) ou à l'utilisation concomitante d'inhibiteurs du SRAA. Une réduction significative du taux sérique d'aldostérone et une hausse du taux sérique de bicarbonate ont été observées chez les patients traités par LOKELMA comparativement au placebo.

ZS-003 : Étude à 2 phases à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo

Au cours de la phase de correction, 753 patients présentant une hyperkaliémie (taux moyen de potassium au départ de 5,3 mmol/L, plage de 5,0 à 6,5 mmol/L) ont été répartis au hasard pour recevoir LOKELMA (1,25 g, 2,5 g, 5 g ou 10 g) ou un placebo trois par jour pendant les 48 premières heures.

Le traitement par LOKELMA a entraîné de plus grandes réductions dépendantes de la dose du taux sérique de potassium aux doses de 2,5 g, de 5 g et de 10 g comparativement au placebo ([Tableau 10](#)). Des réductions statistiquement significatives du taux de potassium ont été observées 1 heure après la première dose de 10 g de LOKELMA. La réduction moyenne du taux sérique de potassium était de 0,7 mmol/L, et 86 % des patients présentaient une normokaliémie 48 heures après la dose de 10 g 3 f.p.j.

Tableau 10 – Phase de correction : Pourcentage de sujets présentant une normokaliémie après 48 heures de traitement par LOKELMA

	Placebo	Dose de LOKELMA (trois fois par jour)		
		2,5 g	5 g	10 g
N	158	141	157	143
Taux sérique initial de potassium (mmol/L)	5,3	5,4	5,3	5,3
Normokaliémie après 48 heures (%)	48	68	78	86
Valeur p vs placebo		< 0,001	< 0,001	< 0,001

Les patients qui avaient des taux de potassium plus élevés au départ ont obtenu une plus forte réponse à LOKELMA (Tableau 11). Ainsi, les patients qui avaient un taux de potassium supérieur à 5,5 mmol/L (valeur moyenne au départ de 5,8 mmol/L) avant le traitement ont obtenu une diminution moyenne de 1,1 mmol/L après 48 heures, tandis que ceux dont le taux de potassium au départ était de 5,3 mmol/L ou moins ont connu une diminution moyenne de 0,6 mmol/L à la dose la plus élevée. La réduction du taux de potassium était semblable chez les patients atteints de néphropathie chronique, d'insuffisance cardiaque ou de diabète, ainsi que chez ceux qui prenaient un inhibiteur du SRAA (antagonistes des récepteurs de l'angiotensine, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, antagonistes de l'aldostérone).

Tableau 11 – Phase de correction : Variation du taux sérique de potassium au départ jusqu'à 48 heures après le début de l'administration

Variation moyenne du taux sérique de potassium en mmol/L (intervalle de confiance à 95 %) Taille de l'échantillon	Placebo	2,5 g 3 f.p.j.	5 g 3 f.p.j.	10 g 3 f.p.j.
Tous les patients	-0,2 (-0,3; -0,2) n = 158	-0,5* (-0,5; -0,4) n = 137	-0,5* (-0,6; -0,5) n = 152	-0,7* (-0,8; -0,7) n = 140
Taux sérique initial de potassium < 5,3 mmol/L	-0,2 (-0,2; -0,1) n = 95	-0,4* (-0,5; -0,3) n = 71	-0,4* (-0,5; -0,3) n = 87	-0,6* (-0,7; -0,5) n = 92
Taux sérique initial de potassium 5,4 à 5,5 mmol/L	-0,4 (-0,5; -0,2) n = 22	-0,5 (-0,6; -0,4) n = 29	-0,7* (-0,8; -0,5) n = 36	-1,0* (-1,1; -0,8) n = 26
Taux sérique initial de potassium > 5,5 mmol/L	-0,4 (-0,6; -0,3) 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

* Valeur p < 0,05

Les patients atteignant la normokaliémie à la fin de la phase de correction ont de nouveau été répartis au hasard pour recevoir LOKELMA une fois par jour à la même dose que pour la correction ou un placebo une fois par jour pendant 12 jours. Durant cette période de l'étude, les critères d'évaluation de l'efficacité prédéfinis ont été satisfaits dans les groupes recevant les doses de 2,5 g, de 5 g et de 10 g, comparativement à leurs groupes placebo respectifs (Tableau 12). La même efficacité a été observée dans tous les sous-groupes prédéterminés de patients atteints d'insuffisance cardiaque, de néphropathie chronique ou de diabète, ainsi que

chez les patients prenant des inhibiteurs du SRAA. À la fin de la période de traitement, lorsque LOKELMA n'a plus été administré, le taux sérique de potassium est revenu près des valeurs observées au départ.

Tableau 12 – Phase d'entretien (12 jours) : Nombre moyen de jours de normokaliémie

	Traitement de la phase d'entretien (une fois par jour)				Valeur p vs placebo
	Placebo		LOKELMA		
Dose de LOKELMA reçue durant la phase de correction	n	Jours	n	Jours	
2,5 g trois fois par jour	46	6,2	54	8,6	0,008
5 g trois fois par jour	68	6,0	64	9,0	0,001
10 g trois fois par jour	61	8,2	63	10,2	0,005

ZS-004 : Étude d'entretien de 28 jours avec phase de correction de 48 heures, en mode ouvert, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo

Durant la phase de correction de l'étude, 258 patients présentant une hyperkaliémie (moyenne de 5,6 au départ; plage : 4,1 à 7,2 mmol/L) ont reçu 10 g de LOKELMA trois fois par jour pendant 48 heures. Des réductions du taux de potassium ont été observées 1 heure après la première dose de 10 g de LOKELMA. Le temps médian écoulé avant l'atteinte de la normokaliémie était de 2,2 heures; 66 % des patients atteignaient la normokaliémie après 24 heures, et 88 %, après 48 heures. La réponse a été plus forte chez les patients présentant une hyperkaliémie plus grave; le taux sérique de potassium a diminué pour atteindre 0,8, 1,2 et 1,5 mmol/L chez les patients qui avaient au départ un taux sérique de potassium < 5,5, de 5,5 à 5,9 et ≤ 6,0 mmol/L, respectivement.

Parmi les 258 patients, 237 patients (92 %) qui ont atteint la normokaliémie à la fin de la phase de correction ont été répartis au hasard pour recevoir à double insu l'une de trois doses de LOKELMA, soit 5 g (n = 45), 10 g (n = 51) ou 15 g (n = 56), ou un placebo (n = 85) une fois par jour pendant 28 jours.

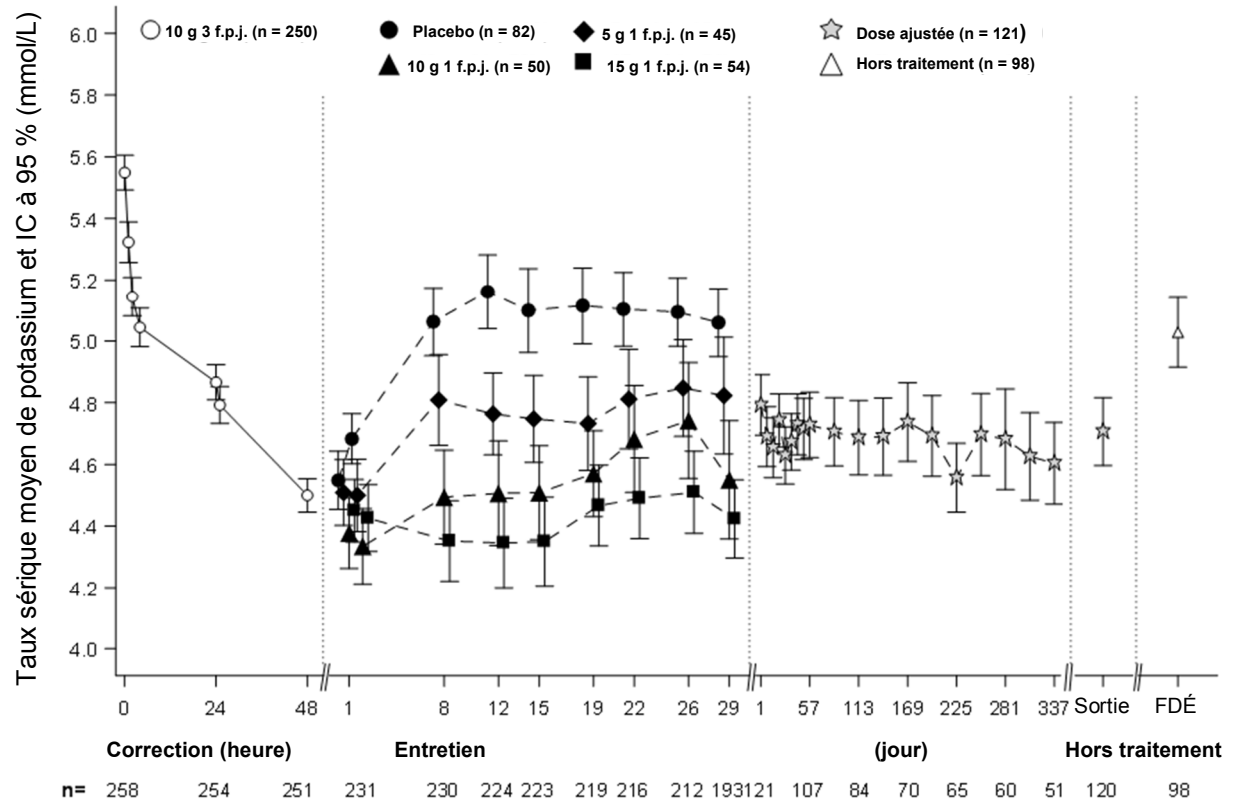
Les valeurs moyennes du taux sérique de potassium pour les jours 8 à 29 de l'étude pour le traitement une fois par jour en tant que principal critère d'évaluation de la phase d'entretien étaient de 4,8, de 4,5 et de 4,4 mmol/L dans les groupes LOKELMA à 5 g, à 10 g et à 15 g, respectivement, par rapport à 5,1 mmol/L dans le groupe placebo, $p \leq 0,0001$ pour toutes les doses (Figure 1). La proportion de sujets ayant un taux sérique moyen de potassium < 5,1 mmol/L du jour 8 au jour 29 de l'étude s'est révélée significativement et statistiquement plus élevée dans le groupe de patients recevant les doses de 5 g, de 10 g et de 15 g de LOKELMA une fois par jour (80 %, 90 % et 94 %, respectivement) que dans le groupe recevant le placebo (46 %). Une plus grande proportion de patients sont demeurés normokaliémiques (71 %, 76 % et 85 % respectivement aux doses de 5 g, de 10 g et de 15 g) dans les groupes LOKELMA que dans le groupe placebo (48 %).

ZS-004E : Étude de prolongation de ZS-004, en mode ouvert, à long terme (jusqu'à 11 mois) et non contrôlée

Au total, 123 patients ont terminé la phase d'entretien de 28 jours de l'étude ZS-004 et entrepris la phase de prolongation en mode ouvert de 11 mois. Pendant les jours 8 à 337 de l'étude, la proportion de sujets ayant un taux sérique moyen de potassium $\leq 5,1$ mmol/L était de 88 %. Le taux sérique moyen de potassium était de 4,66 mmol/L. La proportion de patients ayant des mesures du taux sérique moyen de potassium entre 3,5 mmol/L et 5,0 mmol/L était de 80 % (plage entre 70,3 % et 84,3 %), alors qu'elle était inférieure à 1 % dans le cas des mesures en deçà de 3,5 mmol/L.

La Figure 1 illustre le taux sérique moyen de potassium durant les phases de correction et d'entretien de l'étude ZS-004, et la phase de prolongation de l'étude (ZS-004E).

Figure 1 – Taux sérique moyen de potassium – Études ZS-004 et ZS-004E



Sortie : dernière visite dans la journée suivant la dernière dose FDÉ : fin de l'étude, 7 ± 1 jours après la dernière dose

La population en intention de traiter comprend les sujets pour qui il y avait au moins une mesure du potassium sérique valide le jour 8 ou après.

ZS-005 : Étude en mode ouvert, à long terme (jusqu'à 12 mois), non contrôlée et à deux phases

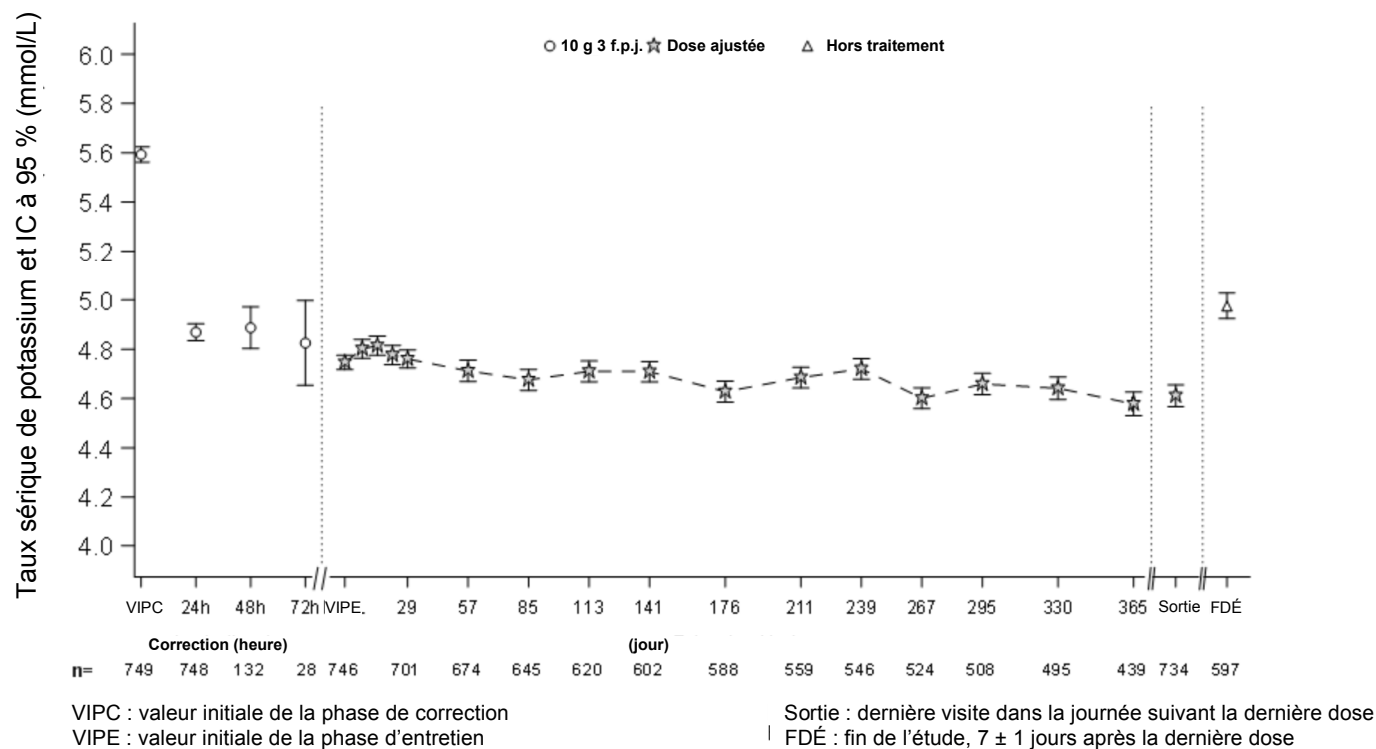
Les effets de LOKELMA ont été évalués dans cette étude réalisée chez 751 sujets (83 % de race blanche, 12 % de race noire) présentant une hyperkaliémie (moyenne de 5,6 mmol/L au départ; plage : 4,3 à 7,6 mmol/L). Les affections concomitantes comprenaient la néphropathie chronique (65 %), le diabète (64 %), l'insuffisance cardiaque (15 %) et l'hypertension (83 %). De plus, 51 % et 70 % des sujets, respectivement, utilisaient des diurétiques et des inhibiteurs du SRAA. Au cours de la phase de correction, LOKELMA a été administré à raison de 10 g 3 f.p.j. pendant au moins 24 heures et jusqu'à concurrence de 72 heures. Les sujets ayant atteint la

normokaliémie dans les 72 heures (n = 746; 99 %) ont ensuite entrepris la phase d'entretien de l'étude. Tous les participants à la phase d'entretien ont reçu LOKELMA à une dose de départ de 5 g 1 f.p.j.; la dose pouvait ensuite être augmentée par paliers de 5 g 1 f.p.j. (jusqu'à un maximum de 15 g 1 f.p.j.) ou diminuée (jusqu'à un minimum de 5 g tous les 2 jours), selon le schéma d'ajustement posologique.

Dans la phase de correction, la normokaliémie a été atteinte chez 66 %, 75 % et 78 % des patients après 24, 48 et 72 heures après la première administration de LOKELMA à 10 g 3 f.p.j., respectivement. Les réponses étaient plus marquées chez les patients présentant une hyperkaliémie plus grave affichant des réductions moyennes du taux sérique de potassium de 0,81 mmol/L, de 1,02 mmol/L et de 1,10 mmol/L ont été observées après 24 heures (n = 748), 48 heures (n = 104) et 72 heures (n = 28), respectivement (figure 2). Au départ, 126 patients avaient un taux sérique de potassium $\leq 6,0$ mmol/L (taux moyen initial de 6,28 mmol/L) et, à la fin de la phase de correction, ces patients présentaient une réduction moyenne de la kaliémie de 1,37 mmol/L.

Durant la phase d'entretien (jours 8 à 365), 75,6 % des patients étaient demeurés normokaliémiques. La proportion de sujets qui affichaient un taux sérique moyen de potassium $\geq 5,1$ mmol/L était de 88 % (IC à 95 % : 0,857 à 0,908) et la proportion de ceux qui affichaient un taux sérique moyen de potassium $\geq 5,5$ mmol/L était de 99 % (IC à 95 % : 0,976 à 0,995). Les patients sont demeurés normokaliémiques tant qu'ils recevaient le médicament, mais le taux sérique moyen de potassium a augmenté après l'arrêt du traitement (figure 2). Chez les patients utilisant des inhibiteurs du SRAA au départ, 89,4 % n'ont pas abandonné le traitement par inhibiteur du SRAA et 74,1 % ont été en mesure de continuer de prendre la même dose durant la phase d'entretien. Parmi ceux qui ne prenaient pas d'inhibiteurs du SRAA au départ, 14 % ont pu entreprendre le traitement par inhibiteur du SRAA.

Figure 2 – Taux sérique moyen de potassium – Étude en mode ouvert de 12 mois avec phases de correction et d’entretien



La population en intention de traiter comprend les sujets pour qui il y avait au moins une mesure du potassium sérique valide le jour 8 ou après.

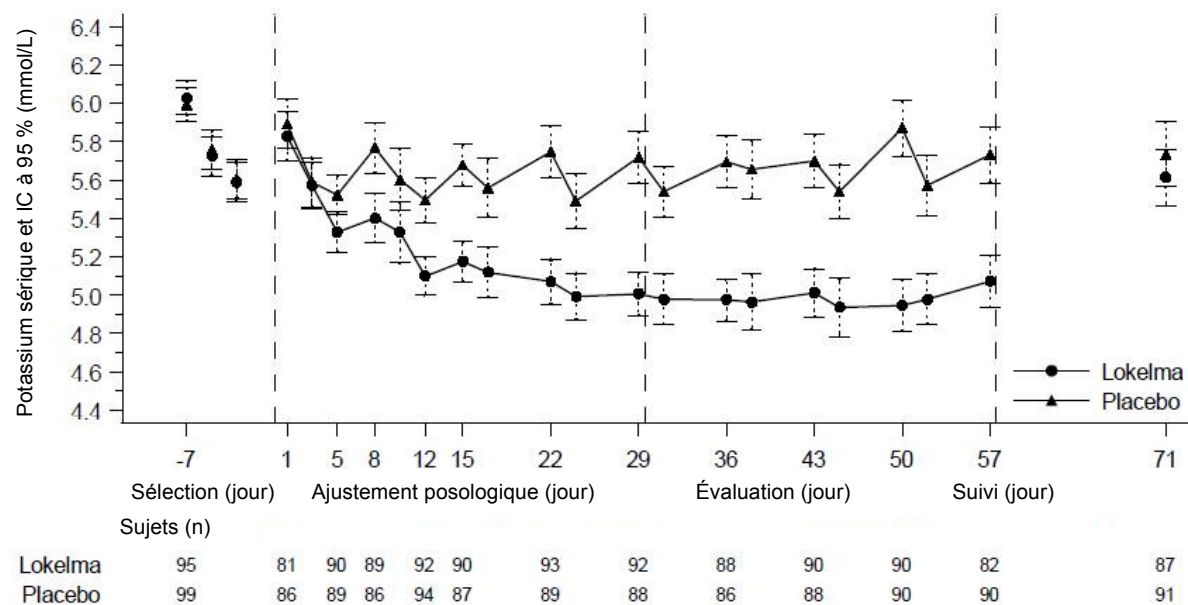
D9480C00006 : Étude à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo chez des patients en hémodialyse chronique

Dans cette étude, 196 patients atteints de néphropathie terminale sous dialyse stable depuis au moins 3 mois et présentant une hyperkaliémie persistante avant la dialyse ont été répartis au hasard pour recevoir LOKELMA à 5 g ou un placebo une fois par jour les jours sans dialyse. Au moment de la répartition aléatoire, les taux sériques moyens de potassium avant la dialyse étaient de 5,8 mmol/L (plage : 4,2 à 7,3 mmol/L) dans le groupe LOKELMA et de 5,9 mmol/L (plage : 4,2 à 7,3 mmol/L) dans le groupe placebo. Pour atteindre un taux sérique de potassium avant la dialyse compris entre 4,0 et 5,0 mmol/L pendant la période d’ajustement posologique (les 4 premières semaines), la dose pouvait être ajustée chaque semaine par paliers de 5 g jusqu’à un maximum de 15 g une fois par jour en fonction de la kaliémie avant la dialyse après le LIID. La dose atteinte à la fin de la période d’ajustement posologique a été maintenue pendant toute la période d’évaluation de 4 semaines qui a suivi. La proportion de répondants, ceux-ci étant définis comme les sujets qui ont maintenu un taux sérique de potassium avant la dialyse de 4,0 à 5,0 mmol/L lors d’au moins 3 mesures sur 4 après le LIID et qui n’ont pas reçu de traitement de secours durant la période d’évaluation, était de 41 % dans le groupe LOKELMA et de 1 % dans le groupe placebo (p < 0,001). Les taux sériques moyens de potassium avant la dialyse mesurés au cours de l’étude sont présentés à la [figure 3](#).

À la fin du traitement, le taux sérique moyen de potassium avant la dialyse après le LIID était de 5,1 mmol/L (plage : 3,6 à 7,3 mmol/L) dans le groupe LOKELMA et de 5,7 mmol/L (plage : 3,3 à 7,3 mmol/L) dans le groupe placebo. Aucune différence significative n’a été observée entre les

groupes LOKELMA et placebo en ce qui concerne la prise de poids interdialytique (PPID), un marqueur de rétention de sodium et de liquide. La PPID était définie comme le poids avant la dialyse moins le poids après la séance de dialyse précédente et a été mesurée après le LIID.

Figure 3 - Taux sérique moyen de potassium avant la dialyse au fil du temps chez des patients en dialyse chronique



Les barres d'erreur correspondent à un intervalle de confiance à 95 %.

n = nombre de patients pour lesquels il ne manquait pas de mesures du potassium lors d'une visite particulière.

14 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicité générale (études à dose unique et à doses répétées)

Les rats et les chiens ont toléré l'administration orale continue de cyclosilicate de zirconium sodique à de très fortes doses entraînant l'émission de selles pâles dues à l'excrétion du médicament. Les rats ont toléré le cyclosilicate de zirconium sodique jusqu'à la posologie maximale possible de 2 g/kg 3 f.p.j. (6 g/kg/jour) pendant une période allant jusqu'à 26 semaines; les chiens ont toléré le cyclosilicate de zirconium sodique à des doses de 1 g/kg/jour pendant une période allant jusqu'à 39 semaines. Ces doses sont équivalentes à environ 58 g/jour (rat) et 33 g/jour (chien) chez un sujet humain ayant un poids corporel de 60 kg, se traduisant par des marges de ~5 fois et 3 fois, respectivement.

Aucun décès n'a été associé au traitement par le cyclosilicate de zirconium sodique. Les seuls effets associés à l'administration du médicament chez l'une ou l'autre espèce étaient liés à son activité pharmacologique prévue, c'est-à-dire la réduction de l'absorption du potassium dans le tube digestif. Une inflammation des tubules rénaux, une vacuolisation des lipides et un taux réduit d'aldostérone ont été observés lorsque les animaux ont présenté une hypokaliémie liée au traitement.

Études sur le pouvoir cancérigène

Aucune étude du pouvoir cancérigène n'a été réalisée.

Génotoxicité

Aucun signe de pouvoir génotoxique n'a été révélé par le test d'Ames ni par un test d'aberrations chromosomiques. Le cyclosilicate de zirconium sodique n'a pas provoqué l'apparition de micronoyaux dans la moelle osseuse chez le rat Sprague Dawley après l'administration par voie orale d'un schéma posologique pouvant atteindre 6 g/kg/jour (2 g/kg 3 f.p.j.) et les études de toxicité chronique n'ont révélé aucune lésion hyperplasique ou prénéoplasique. Par l'absence de pouvoir génotoxique et l'absence d'absorption générale, le cyclosilicate de zirconium sodique est considéré comme peu susceptible de représenter un risque de cancer pour les humains.

Toxicité sur la reproduction et le développement

Le cyclosilicate de zirconium sodique n'a pas eu d'effets sur la fonction reproductrice chez les rats des deux sexes ni chez les lapines à des doses allant jusqu'à 6 g/kg/jour, ce qui équivaut à une dose d'environ 58 g/jour (rats) ou 116 g/jour (lapins) et a produit des marges de sécurité de ~6 fois et 11 fois, respectivement. Le cyclosilicate de zirconium sodique n'a pas eu d'effet significatif non plus sur le maintien de la gestation ou sur le développement fœtal pour chacune des espèces. Toutefois, chez les rats ayant reçu une dose durant les phases de fertilité et de développement embryofœtal, on a observé un retard ou une déficience dans l'ossification fœtale. On a mis en évidence une réduction du gain de poids corporel chez les petits dans l'étude pré- et post-natale.

**VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE
DU MÉDICAMENT**

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

LOKELMA

cyclosilicate de zirconium sodique en poudre pour suspension orale

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre LOKELMA et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Cette notice est un résumé et elle ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur LOKELMA sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on LOKELMA?

- Pour traiter l'hyperkaliémie chez les adultes. Le terme «hyperkaliémie» signifie qu'il y a un taux élevé de potassium dans le sang.

Comment LOKELMA agit-il?

LOKELMA diminue le taux élevé de potassium dans l'organisme et aide à maintenir ce taux à une valeur normale. Lorsque LOKELMA passe par l'estomac et l'intestin, il se lie au potassium. Les deux sont ensuite éliminés de l'organisme dans les selles. Cela réduit la quantité de potassium dans l'organisme.

LOKELMA commence à réduire le taux de potassium en 1 heure après l'avoir pris. L'importance de la diminution dépend du taux initial de potassium. La plupart des patients ont un taux normal après 24 à 48 heures de traitement.

Quels sont les ingrédients de LOKELMA?

Ingrédient médicamenteux : cyclosilicate de zirconium sodique
Ingrédients non médicamenteux : aucun

Sous quelles formes pharmaceutiques se présente LOKELMA?

Poudre pour suspension orale en sachets de 5 g et de 10 g

Chaque 5 g de cyclosilicate de zirconium sodique contient environ 400 mg de sodium.

LOKELMA ne doit pas être utilisé si :

- vous êtes hypersensible ou allergique à l'ingrédient cyclosilicate de zirconium sodique.

Pour mieux éviter les effets secondaires et pour assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre LOKELMA. Informez-le de toutes vos maladies ou de tous vos problèmes ou états de santé, notamment :

- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir.
- si vous avez des problèmes existants de rythme cardiaque.
- si vous réduisez la quantité de sel (sodium) que vous ingérez. Un sachet de 5 g de LOKELMA contient environ 400 mg de sodium.
- si vous avez parfois un excès d'eau dans l'organisme parce que vous présentez une insuffisance cardiaque ou une maladie des reins.
- si vous avez une constipation grave, une obstruction de l'intestin ou un trouble de motilité

des intestins.

Autres mises en garde

- Ne donnez pas ce médicament aux enfants ou adolescents de moins de 18 ans, car les effets de LOKELMA chez les enfants et les adolescents ne sont pas connus.
- Votre médecin pourrait surveiller votre taux de potassium au besoin. Votre médecin pourrait aussi demander d'autres analyses de sang durant votre traitement par LOKELMA.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments/drogues, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine douce.

Si vous prenez l'un des médicaments suivants, vous devrez peut-être prendre LOKELMA au moins 2 heures avant ou 2 heures après la prise de l'un de ces médicaments :

- atorvastatine (médicament pour abaisser le cholestérol)
- kétoconazole, itraconazole, posaconazole (médicaments pour traiter les infections fongiques)
- atazanavir, nelfinavir, indinavir, ritonavir, saquinavir, raltégravir (médicaments pour prévenir et traiter le VIH/SIDA)
- erlotinib, dasatinib, nilotinib (médicaments pour traiter certains types de cancer)
- dabigatran (médicament pour éclaircir le sang)

Comment prendre LOKELMA?

- Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les directives de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.
- Essayez de prendre LOKELMA à la même heure chaque jour.
- Vous pouvez prendre ce médicament avec ou sans aliments.
- Avant d'ouvrir le sachet, tenez-le par un de ses coins supérieurs et secouez-le pour que la poudre descende au fond.
- Ouvrez le sachet et versez la poudre dans un verre contenant environ 45 mL d'eau (3 cuillerées à table).
- Mélangez bien et buvez le liquide sans goût avant que la poudre ne se dépose.
- La poudre ne se dissout pas et le liquide semble trouble.
- Ajoutez un peu plus d'eau au verre. Remuez et buvez pour prendre tout le médicament.

Surveillance

Votre médecin ou infirmière doivent vérifier votre taux de potassium dans le sang lorsque vous commencez à prendre ce médicament ou durant votre traitement :

- Votre médecin ou infirmière font cette vérification afin de s'assurer que vous prenez la bonne dose. La dose peut être augmentée ou réduite selon votre taux de potassium dans le sang.
- Le traitement peut être interrompu si votre taux de potassium dans le sang devient trop faible.

Dose habituelle

Dose de correction – pour ramener votre taux élevé de potassium à la normale :

- La dose recommandée est de 10 g trois fois par jour.
- Le médicament prend 1 à 2 jours pour agir.

Dose d'entretien – pour maintenir votre taux de potassium dans les limites de la normale une fois qu'il a été réduit :

- La dose recommandée est de 5 g une fois par jour.
 - Votre médecin peut décider que vous avez besoin d'une dose plus forte (10 g une fois par jour) ou d'une dose plus faible (5 g tous les 2 jours).
- Ne prenez pas une dose d'entretien de plus de 10 g une fois par jour.

Posologie **seulement** pour les patients qui reçoivent un traitement d'hémodialyse :

- Prenez LOKELMA uniquement les jours sans dialyse.
- La dose de départ recommandée est de 5 g une fois par jour.
- Votre médecin peut décider que vous avez besoin d'une dose plus élevée (jusqu'à 15 g une fois par jour) ou que vous devez interrompre le traitement pendant quelques jours.
- Si votre médecin recommande une dose de 15 g, vous devrez utiliser un sachet de 5 g et un sachet de 10 g pour obtenir cette dose. Si vous prenez 15 g, vous devez quand même utiliser environ 45 mL (3 cuillerées à table) d'eau.
- Ne prenez pas plus de 15 g une fois par jour.

Ne diminuez pas la dose de ce médicament et ne cessez pas de le prendre sans consulter votre médecin. Votre taux de potassium dans le sang pourrait de nouveau augmenter.

Surdose

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité de LOKELMA, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

- Si vous oubliez de prendre une dose de ce médicament, ne prenez pas la dose oubliée.
- Puis, prenez la dose suivante comme d'habitude à l'heure prévue.
- Ne prenez pas une double dose pour compenser celle que vous avez oublié de prendre.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à LOKELMA?

Ce ne sont pas là tous les effets secondaires que vous pourriez présenter en prenant LOKELMA. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Vous pourriez présenter ce qui suit :

Fréquents (chez plus de 1 % des patients, mais moins de 10 %) :

- **Hypokaliémie** (faible taux de potassium dans le sang) : sensation de fatigue, ou avoir de la faiblesse ou des crampes musculaires.
- **Hypomagnésémie** (faible taux de magnésium dans le sang) : mouvements anormaux des yeux, fatigue, spasmes ou crampes musculaires, faiblesse musculaire, engourdissement.
- **Spasmes musculaires.**
- **Troubles gastro-intestinaux** : diarrhée, nausées.

Peu fréquents (moins de 1 % des patients) :

- **Hypocalcémie** (faible taux de calcium dans le sang) : confusion ou perte de mémoire, spasmes musculaires, engourdissement et picotements dans les mains, les pieds et le visage, crampes musculaires, ongles faibles et fragiles.
- **Gastroentérite** (inflammation de l'estomac et des intestins) **ou autres troubles gastro-intestinaux** : douleur abdominale, vomissements.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas sévères seulement	Tous les cas	
FRÉQUENT Constipation	✓		
Œdème : une accumulation de liquides dans les tissus. Un gonflement n'importe où dans l'organisme, généralement des chevilles et des pieds.		✓	
PEU FRÉQUENT Allongement de l'intervalle QT (un trouble du rythme cardiaque) : battements cardiaques irréguliers, évanouissement, perte de conscience, crises convulsives.		✓	
Insuffisance cardiaque congestive (le cœur ne pompe pas le sang aussi efficacement qu'il le devrait) : essoufflement, fatigue et faiblesse, enflure des chevilles, jambes et pieds, toux, rétention de liquides, manque d'appétit, nausées, battements cardiaques rapides ou irréguliers, capacité d'effort réduite.		✓	

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommode qui n'est pas mentionné ici, ou que celui-ci s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, consultez votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur, ou
- En composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation

- Conservez LOKELMA à 15-30 °C.
- Gardez hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date limite indiquée sur la boîte et le sachet après les lettres EXP. La date limite correspond au dernier jour du mois indiqué.
- Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les eaux usées ou les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien comment jeter les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures aideront à protéger l'environnement.

Pour en savoir plus sur LOKELMA :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patients. Vous pouvez les obtenir sur le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp>), sur le site Web du fabricant (www.astrazeneca.ca), ou encore en composant le 1-800-461-3787.
- Ces Renseignements destinés aux patients présentent l'information la plus à jour au moment de l'impression. La version la plus récente est disponible à www.astrazeneca.ca.

Cette notice a été préparée par AstraZeneca Canada Inc., Mississauga (Ontario) L4Y 1M4.

LOKELMA® est une marque déposée de ZS Pharma, Inc., utilisée sous licence par AstraZeneca Canada Inc.

Le logo d'AstraZeneca est une marque déposée d'AstraZeneca AB, utilisée sous licence par AstraZeneca Canada Inc.

© AstraZeneca 2020

Dernière révision : 12 août 2020