

ANNEXE I
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 récurrence 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 sachet 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.

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.

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 ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ 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	Fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypokaliémie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Événements liés à des œdèmes

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 surcharge hydrique, 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 le système national de déclaration – voir l'Annexe V.

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 hypokaliémisants 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 ($5 \leq 6,5$ 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 <i>p versus</i> 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

Dose de Lokelma dans la phase de correction	Traitement de la phase d'entretien (une fois par jour)				Valeur de <i>p</i> versus placebo
	Placebo		Lokelma		
	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 %.

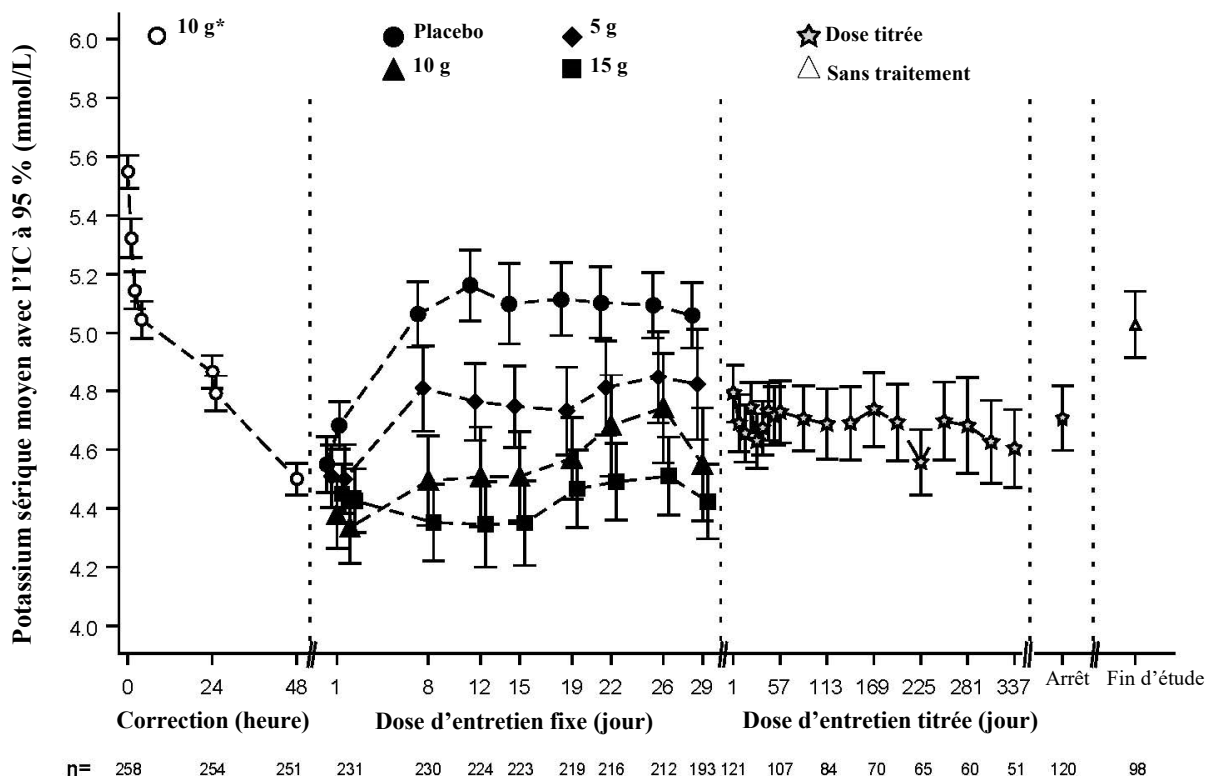
Résultats de la phase d'entretien (en ouvert) avec ajustement de la dose de Lokelma : 123 patients sont entrés dans la phase en ouvert de 11 mois. La proportion de sujets avec un taux sérique moyen de potassium < 5,1 mmol/L était de 88 %, le taux sérique moyen de potassium était de 4,66 mmol/L et la 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 $\geq 6,0$ 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

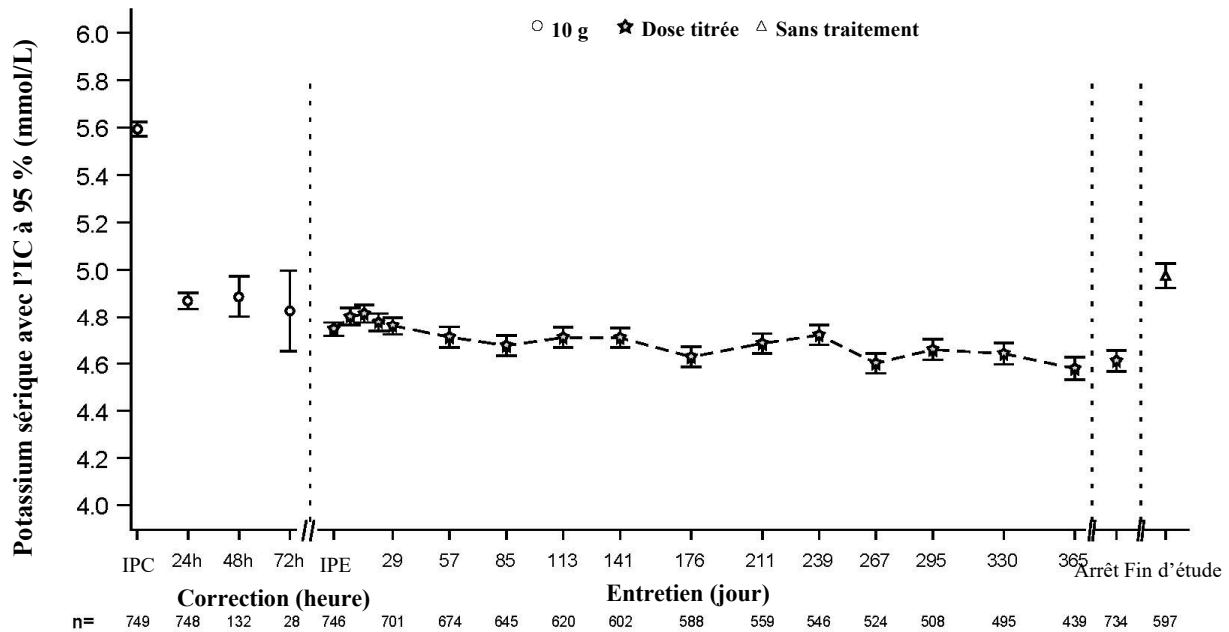
Phase de correction (PC)	Lokelma 10 g trois fois par jour (N = 749)					
	Potassium sérique : 3,5 à 5,0 mmol/L inclus			Potassium sérique : 3,5 à 5,5 mmol/L inclus		
	n/N	Proportion	IC à 95 %	n/N	Proportion	IC à 95 %
PC à 24 heures	494/748	0,660	0,625 ; 0,694	692/748	0,925	0,904 ; 0,943
PC à 48 heures	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)

Étude 5

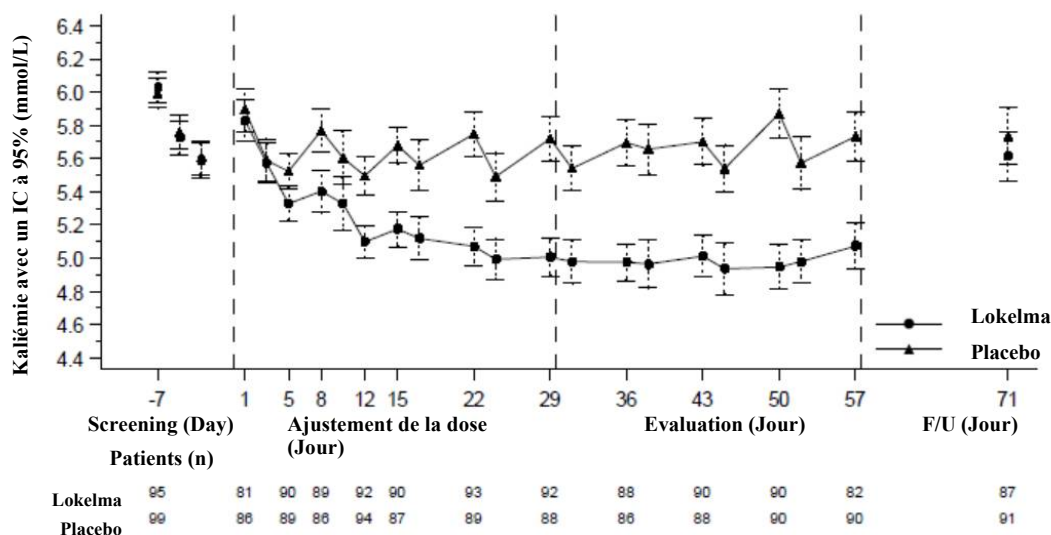
Étude randomisée, en double aveugle, contrôlée versus placebo chez des patients hémodialysés chroniques

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.

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 RENOUELEMENT 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

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

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Sweden

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTUI EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lokelma 5 g, poudre pour suspension buvable
cyclosilicate de zirconium sodique

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque sachet contient 5 g de cyclosilicate de zirconium sodique.
Riche en sodium - voir la notice pour plus d'informations.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour suspension buvable.
3 sachets
30 sachets

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

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

Sachets en PET/aluminium/PEBDL

EU/1/17/1173/001 3 sachets

EU/1/17/1173/002 30 sachets

Sachets en PET/PEBD/aluminium/EAA/PEBDL

EU/1/17/1173/007 3 sachets

EU/1/17/1173/009 30 sachets

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

lokelma 5 g

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

SACHET

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lokelma 5 g, poudre pour suspension buvable
cyclosilicate de zirconium sodique
Voie orale

2. MODE D'ADMINISTRATION

Pour ouvrir, découper le haut du sachet.
Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

Chaque sachet contient 5 g.

6. AUTRE

AstraZeneca

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTUI EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lokelma 10 g, poudre pour suspension buvable
cyclosilicate de zirconium sodique

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque sachet contient 10 g de cyclosilicate de zirconium sodique.
Riche en sodium - voir la notice pour plus d'informations.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour suspension buvable.
3 sachets
30 sachets

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

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

Sachets en PET/aluminium/PEBDL

EU/1/17/1173/003 3 sachets

EU/1/17/1173/004 30 sachets

Sachets en PET/PEBD/aluminium/EAA/PEBDL

EU/1/17/1173/010 3 sachets

EU/1/17/1173/012 30 sachets

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

lokelma 10 g

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

SACHET

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lokelma 10 g, poudre pour suspension buvable
cyclosilicate de zirconium sodique
Voie orale

2. MODE D'ADMINISTRATION

Pour ouvrir, découper le haut du sachet.
Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

Chaque sachet contient 10 g.

6. AUTRE

AstraZeneca

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Lokelma 5 g, poudre pour suspension buvable
Lokelma 10 g, poudre pour suspension buvable
cyclosilicate de zirconium sodique

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Lokelma et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Lokelma
3. Comment prendre Lokelma
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Lokelma
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Lokelma et dans quel cas est-il utilisé

Lokelma contient le principe actif cyclosilicate de zirconium sodique.

Lokelma est utilisé pour traiter l'hyperkaliémie chez l'adulte. L'hyperkaliémie signifie qu'il y a un taux élevé de potassium dans le sang.

Lokelma diminue le taux élevé de potassium dans votre corps et contribue à le maintenir à un niveau normal. Quand Lokelma traverse votre estomac et votre intestin, il s'attache au potassium et les deux sont transportés ensemble hors de votre corps dans les selles, diminuant la quantité de potassium dans le corps.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Lokelma

Ne prenez jamais Lokelma

- si vous êtes allergique à la substance active.

Avertissements et précautions

Surveillance

Votre médecin ou infirmier/ère contrôlera votre taux de potassium dans le sang lorsque vous commencerez à prendre ce médicament :

- Il s'agit de s'assurer que vous prenez la dose qui convient. La dose pourra être augmentée ou diminuée sur la base de votre taux de potassium dans le sang.
- Le traitement pourra être arrêté si votre taux de potassium dans le sang devient trop faible.
- Informez votre médecin ou infirmier/ère de tout médicament que vous prenez qui pourrait modifier votre taux de potassium dans le sang car votre dose de Lokelma devra peut-être être modifiée. Cela comprend les diurétiques (médicaments qui augmentent la production d'urine), les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) tels que l'énalapril, les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine tels que le valsartan (médicaments utilisés pour

traiter l'hypertension artérielle et les affections cardiaques), et les inhibiteurs de la rénine tels que l'aliskiren (pour l'hypertension artérielle)

Pendant la période de prise de Lokelma, informez votre médecin ou votre infirmier/ère si :

- vous présentez un trouble de la signalisation cardiaque (allongement de l'intervalle QT) car Lokelma abaisse votre taux de potassium dans le sang, ce qui peut affecter la signalisation cardiaque.
- vous devez passer une radiographie aux rayons-X, car Lokelma peut affecter l'interprétation des résultats.
- vous ressentez une douleur soudaine ou sévère au niveau de votre abdomen car cela peut être un signe d'un problème observé avec des médicaments qui agissent au niveau du tube digestif.

Enfants et adolescents

Ne donnez pas ce médicament aux enfants et aux adolescents de moins de 18 ans. Les effets de Lokelma ne sont en effet pas connus chez les enfants et les adolescents.

Autres médicaments et Lokelma

Informez votre médecin ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Lokelma peut modifier l'absorption de certains médicaments par votre tube digestif. Si vous prenez l'un des médicaments suivants, ils doivent être pris 2 heures avant ou après la prise de Lokelma, sinon ils peuvent ne pas fonctionner correctement :

- tacrolimus (médicaments utilisés pour supprimer le système immunitaire de votre corps afin de prévenir le rejet d'une greffe d'organe)
- kétoconazole, itraconazole ou posaconazole (utilisés pour traiter les infections fongiques)
- atazanavir, nelfinavir, indinavir, ritonavir, saquinavir, raltégravir, ledipasvir ou rilpivirine (utilisés pour traiter l'infection par le VIH)
- inhibiteurs de tyrosine kinase tels que l'erlotinib, le dasatinib ou le nilotinib (utilisés pour traiter le cancer)

Si vous êtes dans l'une des situations ci-dessus (ou en cas de doute), adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre ce médicament.

Grossesse et allaitement

Grossesse

Ce médicament ne doit pas être utilisé pendant la grossesse car aucune information n'est disponible sur son utilisation pendant la grossesse.

Allaitement

Aucun effet sur l'allaitement du nouveau-né/enfant n'est attendu du fait d'une exposition systémique négligeable à Lokelma chez la femme allaitante. Lokelma peut être utilisé pendant l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ce médicament n'a pas ou peu d'effet sur votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Lokelma contient du sodium

Ce médicament contient approximativement 400 mg de sodium (composant principal du sel de cuisine/de table) par dose de 5 g. Cela équivaut à 20 % de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

Adressez-vous à votre pharmacien ou à votre médecin si vous avez besoin de Lokelma 5 g ou plus par jour pendant une période prolongée, surtout s'il vous a été conseillé de suivre un régime pauvre en sel (sodium).

3. Comment prendre Lokelma

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Combien en prendre

Dose initiale – pour diminuer votre taux élevé de potassium et le ramener à un niveau normal :

- La dose recommandée est de 10 g – prise trois fois par jour.
- Le médicament met un ou deux jours à agir.
- Ne prenez pas cette dose initiale pendant plus de trois jours.

Dose d'entretien – pour maintenir votre taux de potassium à un niveau normal après l'avoir diminué :

- La dose recommandée est de 5 g – prise une fois par jour.
- Votre médecin pourra décider que vous avez besoin d'une dose plus forte (10 g une fois par jour) ou plus faible (5 g un jour sur 2).
- Ne prenez pas plus de 10 g une fois par jour en dose d'entretien.

Si vous suivez un traitement d'hémodialyse :

- Prenez Lokelma uniquement les jours sans dialyse.
- La dose initiale recommandée est de 5 g à prendre une fois par jour.
- Votre médecin peut décider que vous en avez besoin de plus (jusqu'à 15 g une fois par jour).
- Ne prenez pas plus de 15 g une fois par jour.

Prise de ce médicament

- Essayez de prendre Lokelma à la même heure chaque jour.
- Vous pouvez prendre ce médicament au cours ou en dehors des repas.

Comment le prendre

- Ouvrez le sachet et versez la poudre dans un verre avec environ 45 ml d'eau plate (non gazeuse).
- Mélangez bien et buvez immédiatement ce liquide sans goût.
- La poudre ne se dissout pas et le liquide apparaît trouble. La poudre restante éventuelle se déposera rapidement dans le verre. Si cela se produit, agitez l'eau de nouveau et buvez-la totalement.
- Rincez le verre avec de l'eau et buvez-le totalement pour prendre l'intégralité du médicament.

Si vous avez pris plus de Lokelma que vous n'auriez dû :

Si vous avez pris plus de ce médicament que vous n'auriez dû, contactez immédiatement un médecin. N'en prenez plus avant d'avoir parlé à un médecin.

Si vous oubliez de prendre Lokelma

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

Si vous arrêtez de prendre Lokelma

Ne diminuez pas la dose de ce médicament et n'arrêtez pas de le prendre sans avoir parlé au médecin qui l'a prescrit. Le taux de potassium dans votre sang pourrait en effet de nouveau augmenter.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Informez votre médecin ou infirmier/ère si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants :
Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 personne sur 10).

- si vous commencez à vous sentir fatigué(e) ou si vous avez une faiblesse musculaire ou des crampes – cela pourrait être le signe que votre taux de potassium dans le sang a trop baissé. Contactez immédiatement votre médecin si ces symptômes deviennent sévères.
- si vous commencez à avoir une accumulation de liquide dans les tissus, entraînant un gonflement dans n'importe quelle partie de votre corps (habituellement dans les pieds et les chevilles).

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration** décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Lokelma

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et le sachet après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Lokelma

La substance active est le cyclosilicate de zirconium sodique.

Lokelma 5 g, poudre pour suspension buvable

Chaque sachet contient 5 g de cyclosilicate de zirconium sodique.

Lokelma 10 g, poudre pour suspension buvable

Chaque sachet contient 10 g de cyclosilicate de zirconium sodique.

Il n'y a pas d'autres composants dans ce médicament.

Comment se présente Lokelma et contenu de l'emballage extérieur

La poudre pour suspension buvable est une poudre blanche à grise. Elle est présentée dans un sachet.

Lokelma 5 g, poudre pour suspension buvable

Chaque sachet contient 5 g de poudre.

Lokelma 10 g, poudre pour suspension buvable

Chaque sachet contient 10 g de poudre.

Les sachets sont fournis dans un conditionnement contenant 3 ou 30 sachets.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suède

Fabricant

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Suède

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

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