

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lokelma 5 g polvere per sospensione orale
Lokelma 10 g polvere per sospensione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Lokelma 5 g polvere per sospensione orale

Ogni bustina contiene 5 g di ciclosilicato di sodio e zirconio
Ogni bustina da 5 g contiene approssimativamente 400 mg di sodio.

Lokelma 10 g polvere per sospensione orale

Ogni bustina contiene 10 g di ciclosilicato di sodio e zirconio
Ogni bustina da 10 g contiene approssimativamente 800 mg di sodio.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per sospensione orale.

Polvere da bianca a grigia.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Lokelma è indicato per il trattamento dell'iperkaliemia nei pazienti adulti (vedere paragrafo 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Fase di correzione

La dose iniziale raccomandata di Lokelma è 10 g, somministrata tre volte al giorno per via orale come sospensione in acqua. Quando si raggiunge una condizione di normokaliemia, deve essere seguito il regime di mantenimento (vedere sotto).

Solitamente, si raggiunge una condizione di normokaliemia entro 24-48 ore. Se i pazienti sono ancora iperkaliemici dopo 48 ore di trattamento, lo stesso regime di trattamento può essere proseguito per ulteriori 24 ore. Se non si raggiunge una condizione di normokaliemia dopo 72 ore di trattamento, devono essere considerati altri approcci terapeutici.

Fase di mantenimento

Quando si raggiunge una condizione di normokaliemia, deve essere stabilita la dose minima efficace di Lokelma per prevenire la ricomparsa di iperkaliemia. La dose iniziale raccomandata è di 5 g una volta al giorno, con possibile titolazione fino a 10 g una volta al giorno o riduzione a 5 g una volta al giorno a giorni alterni, in base alla necessità, per mantenere un livello normale di potassio. Per la terapia di mantenimento non devono essere somministrati più di 10 g una volta al giorno.

Il livello sierico di potassio deve essere monitorato regolarmente durante il trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Dose dimenticata

Se un paziente dimentica di prendere una dose, deve assumere la dose abituale successiva all'ora stabilita.

Popolazioni speciali

Pazienti con compromissione renale

Non è necessario modificare le dosi standard per i pazienti con compromissione renale che non sono in emodialisi cronica.

Per i pazienti in dialisi, Lokelma deve essere somministrato solo nei giorni di non dialisi. La dose iniziale raccomandata è di 5 g una volta al giorno. Per stabilire la normokaliemia (4,0-5,0 mmol/L), la dose può essere titolata verso l'alto o verso il basso settimanalmente in base al valore del potassio sierico pre dialisi dopo il lungo intervallo inter-dialitico (LIDI). La dose può essere aggiustata a intervalli di una settimana con incrementi di 5 g fino a 15 g una volta al giorno nei giorni di non dialisi. Si raccomanda di monitorare settimanalmente il potassio sierico durante l'aggiustamento della dose; una volta stabilita la normokaliemia, il potassio deve essere monitorato regolarmente (ad esempio mensilmente o più frequentemente in base al giudizio clinico, comprese le variazioni del potassio nella dieta o farmaci che influenzano il potassio sierico).

Pazienti con compromissione epatica

Non sono richieste variazioni rispetto alle dosi normali per i pazienti con compromissione epatica.

Popolazione anziana

Per questa popolazione non sono raccomandate linee guida speciali sulla dose e sulla somministrazione.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Lokelma nei bambini e negli adolescenti (<18 anni) non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

L'intero contenuto della bustina deve essere svuotato in un bicchiere contenente circa 45 mL di acqua e mescolato bene. Il liquido insapore deve essere bevuto ancora torbido. La polvere non si dissolverà. Se la polvere si deposita, il liquido deve essere nuovamente mescolato e assunto. Se necessario, risciacqua il bicchiere con altra acqua per assicurarti che tutto il contenuto venga assunto.

La sospensione può essere assunta con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Livelli sierici di potassio

I livelli sierici di potassio devono essere monitorati quando clinicamente indicato, incluso dopo modifiche apportate a medicinali che influiscono sulle concentrazioni sieriche di potassio (per es. inibitori del sistema renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) o diuretici) e dopo la titolazione della dose di Lokelma.

La frequenza del monitoraggio dipenderà da una varietà di fattori tra cui altri medicinali, la progressione della malattia renale cronica e l'assunzione di potassio con la dieta.

Ipokaliemia

Potrebbe essere osservata l'insorgenza di ipokaliemia (vedere paragrafo 4.8). In questi casi potrebbe essere richiesta la titolazione della dose, come descritto nella posologia della terapia di mantenimento per prevenire la comparsa di ipokaliemia di entità da moderata a severa. Nei pazienti con ipokaliemia severa, il trattamento con Lokelma deve essere interrotto e il paziente deve essere rivalutato.

Prolungamento dell'intervallo QT

Durante la fase di correzione dell'iperkaliemia, può essere osservato un prolungamento dell'intervallo QT come risposta fisiologica di una riduzione della concentrazione di potassio sierico.

Il rischio di interazioni con raggi X

Il ciclosilicato di sodio e zirconio può essere opaco ai raggi X. Se il paziente si sottopone ai raggi X addominali, il tecnico di radiologia deve considerare tale rischio.

Perforazione intestinale

Il rischio di perforazione intestinale dovuta all'uso di Lokelma è al momento sconosciuto. Poiché la perforazione intestinale è stata segnalata con leganti del potassio incluso Lokelma, deve essere prestata particolare attenzione a segni e sintomi correlati alla perforazione intestinale.

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene circa 400 mg di sodio per dose di 5 g, equivalente al 20% dell'assunzione massima giornaliera di sodio raccomandata dall'OMS di 2 g in un adulto. Lokelma è considerato ad alto contenuto di sodio. Ciò dovrebbe essere preso in particolare considerazione per coloro che seguono una dieta a basso contenuto di sale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetto di altri medicinali su ciclosilicato di sodio e zirconio

Poiché ciclosilicato di sodio e zirconio non è assorbito o metabolizzato dall'organismo, non sono previsti effetti di altri medicinali sull'azione farmacologica del ciclosilicato di sodio e zirconio.

Effetto di ciclosilicato di sodio e zirconio su altri medicinali

Gli effetti su altri medicinali sono limitati, in quanto ciclosilicato di sodio e zirconio non è assorbito o metabolizzato dall'organismo e non interagisce in modo significativo con altri medicinali. Ciclosilicato di sodio e zirconio può aumentare temporaneamente il pH gastrico assorbendo ioni idrogeno e può causare alterazioni della solubilità e della cinetica di assorbimento di medicinali con biodisponibilità pH-dipendente, somministrati contemporaneamente. In uno studio clinico di interazione farmacologica condotto in soggetti sani, la co-somministrazione di ciclosilicato di sodio e zirconio con amlodipina, clopidogrel, atorvastatina, furosemide, glipizide, warfarin, losartan o levotiroxina non ha determinato interazioni farmacologiche clinicamente significative.

Coerentemente con la co-somministrazione di dabigatran con altri agenti che modificano l'acidità gastrica, i valori di C_{max} e AUC di dabigatran sono stati approssimativamente più bassi del 40% quando co-somministrato con ciclosilicato di sodio e zirconio.

Aggiustamenti della dose o separazione del tempo di somministrazione non sono richiesti per nessuno di questi medicinali. Tuttavia, il ciclosilicato di zirconio di sodio deve essere somministrato almeno 2

ore prima o 2 ore dopo i farmaci orali con biodisponibilità gastrica pH-dipendente clinicamente significativa.

Esempi di medicinali che devono essere somministrati 2 ore prima o dopo il ciclosilicato di zirconio di sodio per evitare possibili interazioni farmacologiche con pH gastrico elevato sono antimicotici azolici (ketoconazolo, itraconazolo e posaconazolo), farmaci anti-HIV (atazanavir, nelfinavir, indinavir, ritonavir, saquinavir, raltegravir, ledipasvir e rilpivirina) e inibitori della tirosin-chinasi (erlotinib, dasatinib e nilotinib).

Il ciclosilicato di zirconio di sodio può essere co-somministrato senza intervalli di tempo di dosaggio con farmaci orali che non mostrano biodisponibilità pH-dipendente.

In un altro studio di interazione farmaco-farmaco in volontari sani, la co-somministrazione di Lokelma 15 g con tacrolimus 5 mg ha comportato una diminuzione dell'AUC e della C_{max} di tacrolimus rispettivamente del 37% e del 29%.

Pertanto, tacrolimus deve essere assunto almeno 2 ore prima o dopo Lokelma. Nello stesso studio, la co-somministrazione di Lokelma e ciclosporina non ha mostrato un'interazione clinicamente significativa.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di ciclosilicato di sodio e zirconio in donne in gravidanza non esistono. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Lokelma durante la gravidanza.

Allattamento

In uno studio post-natale sui ratti, l'esposizione materna a ciclosilicato di sodio e zirconio non ha avuto alcun effetto sullo sviluppo post-natale. Date le sue proprietà chimico-fisiche, ciclosilicato di sodio e zirconio non è assorbito a livello sistemico e non è prevista l'escrezione nel latte materno. Non è atteso alcun effetto sul neonato/bambino allattato al seno dal momento che l'esposizione sistemica a ciclosilicato di sodio e zirconio nelle donne in allattamento è trascurabile. Lokelma può essere somministrato durante l'allattamento.

Fertilità

Non sono disponibili dati sull'effetto del ciclosilicato di sodio e zirconio sulla fertilità nell'uomo. Nei ratti, non vi è stato alcun effetto sulla fertilità con il trattamento con ciclosilicato di sodio e zirconio.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Lokelma non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comunemente segnalate sono state ipokaliemia (4,1%) ed eventi correlati all'edema (5,7%).

In 2 studi clinici con esposizione in aperto a Lokelma fino a 1 anno in 874 soggetti, i seguenti eventi sono stati riportati dagli sperimentatori come correlati: eventi gastrointestinali [stipsi (2,9%), nausea (1,6%), diarrea (0,9%), dolore/distensione addominale (0,5%) e vomito (0,5%)]; e reazioni di ipersensibilità [eruzione cutanea (0,3%) e prurito (0,1%)]. Questi eventi sono stati di natura da lieve a

moderata, nessuno è stato segnalato come grave e si sono generalmente risolti mentre il paziente continuava il trattamento. A causa del disegno dello studio in aperto, non è possibile stabilire una relazione causale tra questi eventi e Lokelma.

Tabella delle reazioni avverse

Il profilo di sicurezza di Lokelma è stato valutato in studi clinici con 1.760 pazienti di cui 430 pazienti esposti per un anno.

Le reazioni avverse identificate durante gli studi controllati e le segnalazioni post-marketing sono riportate nella [Tabella 1](#). Le reazioni avverse elencate di seguito sono classificate in base alla frequenza e alla classificazione per organi e sistemi (SOC). La seguente convenzione è stata usata per classificare la frequenza delle reazioni avverse: Molto comune ($\geq 1/10$); Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Molto raro ($< 1/10.000$), Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1 Elenco delle reazioni avverse osservate negli studi clinici e nelle segnalazioni post-marketing

Classificazione per sistemi e organi	Comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipokaliemia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Eventi correlati all'edema

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Ipokaliemia

Negli studi clinici, il 2,3% dei pazienti ha manifestato la comparsa di ipokaliemia con un valore sierico di potassio inferiore a 3,5 mmol/L, che si è risolta tramite un aggiustamento della dose o con l'interruzione del trattamento con Lokelma.

Eventi correlati all'edema

Gli eventi correlati all'edema, che includono sovraccarico di liquidi, ritenzione di liquidi, edema generalizzato, ipervolemia, edema localizzato, edema, edema periferico e gonfiore periferico, sono stati riportati nel 5,7% dei pazienti in trattamento con Lokelma. Gli eventi sono stati osservati solo durante la fase di mantenimento ed erano più comuni nei pazienti trattati con la dose di 15 g. Fino al 53% degli eventi è stato gestito tramite somministrazione di un diuretico o aggiustamento della dose di un diuretico; i restanti soggetti non hanno richiesto alcun trattamento.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio di ciclosilicato di sodio e zirconio potrebbe causare ipokaliemia. Il livello di potassio sierico deve essere controllato e, se necessario, bisogna integrare con potassio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: tutti gli altri prodotti terapeutici; farmaci per il trattamento dell'iperkaliemia e dell'iperfosfatemia

Codice ATC: V03AE10

Meccanismo d'azione

Ciclosilicato di sodio e zirconio è una polvere inorganica non polimerica, che non viene assorbita, dotata di una struttura microporosa uniforme che cattura preferenzialmente potassio in cambio di cationi idrogeno e sodio. Ciclosilicato di sodio e zirconio è altamente selettivo *in vitro* per ioni potassio, anche in presenza di altri cationi come calcio e magnesio. Ciclosilicato di sodio e zirconio cattura potassio nell'intero tratto gastrointestinale e riduce la concentrazione di potassio libero nel lume gastrointestinale, abbassando in tale modo i livelli sierici di potassio e aumentando l'escrezione fecale di potassio per risolvere l'iperkaliemia.

Effetti farmacodinamici

Ciclosilicato di sodio e zirconio agisce riducendo la concentrazione sierica di potassio già dopo 1 ora dall'assunzione e la normokalemia può essere ottenuta generalmente entro 24/48 ore. Ciclosilicato di sodio e zirconio non ha alcun effetto sulle concentrazioni sieriche di calcio, magnesio o sull'escrezione urinaria di sodio. Esiste una stretta correlazione tra i livelli sierici iniziali di potassio e l'entità dell'effetto; i pazienti con livelli sierici iniziali di potassio più elevati evidenziano maggiori riduzioni della concentrazione sierica di potassio. Si manifesta una riduzione nell'escrezione urinaria di potassio come conseguenza di una riduzione della concentrazione di potassio sierico. In uno studio condotto in soggetti sani trattati con Lokelma 5 g o 10 g una volta al giorno per quattro giorni, la riduzione dose-dipendente della concentrazione sierica di potassio e dell'escrezione urinaria totale di potassio era associata ad aumenti medi dell'escrezione fecale di potassio. Non sono state osservate alterazioni statisticamente significative sull'escrezione urinaria di sodio.

Non sono stati condotti studi per valutare il profilo farmacodinamico nel caso in cui ciclosilicato di sodio e zirconio è somministrato con o senza cibo.

È stato anche dimostrato che ciclosilicato di sodio e zirconio si lega allo ione ammonio *in vitro* e *in vivo*, eliminandolo in tal modo e aumentando i livelli sierici di bicarbonato. I pazienti trattati con Lokelma hanno manifestato un aumento di bicarbonato di 1,1 mmol/L alla dose di 5 g una volta al giorno, di 2,3 mmol/L alla dose di 10 g una volta al giorno e di 2,6 mmol/L alla dose di 15 g una volta al giorno, rispetto ad un incremento medio di 0,6 mmol/L nei soggetti trattati con placebo. In un ambiente in cui non sono controllati i fattori che influenzano la renina e l'aldosterone, Lokelma ha mostrato una modifica dose dipendente dei livelli sierici medi di aldosterone (*range*: da -30% a -31%), rispetto al gruppo placebo (+14%). Non è stato osservato alcun effetto consistente sulla pressione sistolica e diastolica.

Inoltre, sono state osservate riduzioni medie dell'indice di azoto ureico (BUN) nei gruppi trattati con 5 g (-1,1 mg/dL) e 10 g (-2,0 mg/dL) tre volte al giorno, rispetto ai lievi aumenti medi osservati nel gruppo placebo (0,8 mg/dL) e nel gruppo trattato con una dose bassa di ciclosilicato di sodio e zirconio (0,3 mg/dL).

Efficacia e sicurezza clinica

Gli effetti di riduzione del potassio, indotti da Lokelma, sono stati dimostrati nell'ambito di tre studi clinici randomizzati, in doppio cieco e controllati verso placebo, condotti in pazienti con iperkaliemia. Tutti e tre gli studi hanno valutato l'effetto iniziale di Lokelma sulla correzione dell'iperkaliemia durante un periodo di 48 ore e due studi hanno inoltre valutato il mantenimento della normokaliemia ottenuta. Gli studi di mantenimento hanno incluso pazienti con malattia renale cronica (58%), insufficienza cardiaca (10%), diabete mellito (62%) e terapia con inibitori del RAAS (68%). In aggiunta, due studi di mantenimento in aperto hanno valutato la sicurezza a lungo termine

di Lokelma. Questi cinque studi hanno incluso 1.760 pazienti trattati con Lokelma; 507 sono stati esposti al trattamento per almeno 360 giorni.

Inoltre, l'efficacia e la sicurezza di Lokelma sono state studiate in uno studio in doppio cieco, controllato verso placebo, condotto su 196 pazienti in emodialisi cronica con iperkaliemia, trattati con Lokelma per 8 settimane.

In questi studi clinici, Lokelma ha ridotto i livelli sierici di potassio e li ha mantenuti nella norma a prescindere dalla causa alla base dell'iperkaliemia, dall'età, dal sesso, dall'etnia, dalla comorbidità o dall'uso concomitante di inibitori di RAAS. Non sono state imposte restrizioni alimentari; i pazienti sono stati istruiti a continuare il loro regime alimentare abituale senza apportare alcuna specifica modifica.

Studio 1

Studio in due fasi, controllato verso placebo, sull'uso del medicinale nella fase di correzione e mantenimento

Lo studio clinico in due parti, in doppio cieco, randomizzato e controllato verso placebo è stato condotto in 753 pazienti (età media di 66 anni, range 22-93 anni) con iperkaliemia (5 a \leq 6,5 mmol/L, livello medio basale di potassio 5,3 mmol/L) e includeva pazienti affetti da malattia renale cronica, insufficienza cardiaca, diabete mellito e in terapia con un inibitore di RAAS.

Durante la fase di correzione, i pazienti sono stati randomizzati al trattamento con Lokelma (1,25 g, 2,5 g, 5 g o 10 g) o placebo, somministrato tre volte al giorno per le prime 48 ore (Tabella 2).

Tabella 2. Fase di correzione (Studio 1): percentuale di soggetti normokaliemici dopo 48 ore di trattamento con Lokelma

	Dose di Lokelma (tre volte al giorno)				
	Placebo	1,25 g	2,5 g	5 g	10 g
N	158	154	141	157	143
Livello sierico basale di potassio, mmol/L	5,3	5,4	5,4	5,3	5,3
Soggetti normokaliemici a 48 ore, %	48	51	68	78	86
<i>p-value versus placebo</i>		NS	< 0,001	< 0,001	< 0,001

NS: non significativo

Lokelma 10 g somministrato tre volte al giorno ha ridotto il livello sierico di potassio di -0,7 mmol/L a 48 ore ($p < 0,001$ vs. placebo); è stata osservata una riduzione statisticamente significativa di potassio pari al 14% un'ora dopo la somministrazione della prima dose. I pazienti con livelli iniziali di potassio più elevati hanno manifestato una risposta superiore al trattamento con Lokelma. I pazienti con livelli di potassio superiori a 5,5 mmol/L (livello medio basale: 5,8 mmol/L) prima del trattamento hanno mostrato una diminuzione media di 1,1 mmol/L a 48 ore, mentre quelli con livelli iniziali di potassio pari o inferiori a 5,3 mmol/L hanno mostrato una diminuzione media di 0,6 mmol/L alla dose massima.

I pazienti che sono diventati normokaliemici dopo il trattamento con Lokelma durante la fase di correzione sono stati randomizzati al trattamento con placebo una volta al giorno o con Lokelma una volta al giorno alla stessa dose ricevuta tre volte al giorno durante la fase di correzione (Tabella 3).

Tabella 3. Fase di mantenimento (12 giorni, Studio 1): numero medio di giorni caratterizzati da normokaliemia

Dose di Lokelma durante la fase di correzione	Trattamento durante la fase di mantenimento (una volta al giorno)				
	Placebo		Lokelma		<i>p-value</i> vs. placebo
	n	Giorni	n	Giorni	
1,25 g tre volte al giorno	41	7,6	49	7,2	NS

2,5 g tre volte al giorno	46	6,2	54	8,6	0,008
5 g tre volte al giorno	68	6,0	64	9,0	0,001
10 g tre volte al giorno	61	8,2	63	10,2	0,005

NS: non significativo

Al termine del periodo di mantenimento, quando Lokelma non era più somministrato ai pazienti, i livelli medi di potassio sono aumentati raggiungendo quasi i valori basali.

Studio 2

Studio multifase controllato verso placebo relativo alla fase di mantenimento con una fase aggiuntiva in aperto

Nella fase di correzione dello studio, 258 pazienti con iperkaliemia (media basale 5,6, range 4,1-7,2 mmol/L) sono stati trattati con 10 g di Lokelma somministrato tre volte al giorno per 48 ore. Sono state osservate riduzioni di potassio un'ora dopo la somministrazione della prima dose di 10 g di Lokelma. Il tempo mediano alla normokaliemia era 2,2 ore, il 66% dei pazienti ha raggiunto una condizione di normokaliemia a 24 ore e il 88% a 48 ore. Le risposte sono state superiori nei pazienti che presentavano una forma più severa di iperkaliemia; i livelli sierici di potassio sono diminuiti rispettivamente di 0,8, di 1,2 e di 1,5 mmol/L nei pazienti con valori sierici basali di potassio <5,5, tra 5,5-5,9 e ≥6 mmol/L.

I pazienti che hanno raggiunto lo stato di normokaliemia (livelli di potassio compresi tra 3,5 e 5 mmol/L) sono stati randomizzati in doppio cieco al trattamento con una delle tre dosi di Lokelma 5 g (n=45), 10 g (n=51) o 15 g (n=56) o placebo (n=85) somministrato una volta al giorno per 28 giorni (fase con sospensione randomizzata in doppio cieco).

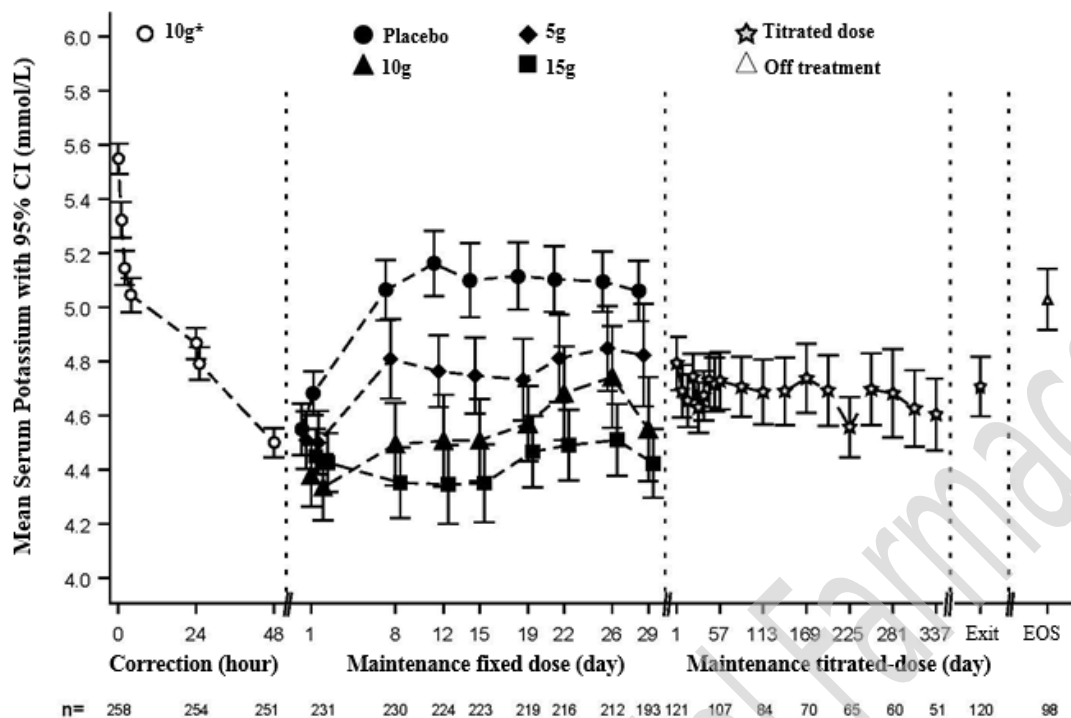
La percentuale dei soggetti con un livello sierico medio di potassio <5,1 mmol/L, a partire dal giorno 8 al giorno 29 dello studio (periodo di tre settimane), era superiore nei pazienti trattati con Lokelma alle dosi di 5 g, 10 g e 15 g una volta al giorno (rispettivamente 80%, 90% e 94%), rispetto al placebo (46%). È stata riportata una riduzione media dei livelli sierici di potassio rispettivamente di -0,77 mmol/L, -1,10 mmol/L, -1,19 mmol/L e -0,44 mmol/L e la percentuale di pazienti con mantenimento della normokaliemia trattati con le dosi di Lokelma di 5 g, 10 g, 15 g una volta al giorno e gruppo placebo erano rispettivamente di 71%, 76%, 85% e 48%.

Risultati della fase di mantenimento con titolazione della dose di Lokelma (in aperto): 123 pazienti hanno partecipato alla fase in aperto della durata di 11 mesi. La percentuale di pazienti con potassio sierico medio < 5,1 mmol/L era 88%, il livello sierico medio di potassio era 4,66 mmol/L e la percentuale di misurazioni di potassio sierico sotto i 3,5 mmol/L era meno del 1%; fra i 3,5 e i 5,1 mmol/L era del 77%; o fra 3,5 e 5,5 mmol/L era 93%, a prescindere da altri fattori che possono influenzare il potassio sierico. Il trattamento è stato interrotto all'uscita dallo studio (Giorno 365).

La stima di Kaplan-Meier del tempo di recidiva per la fase di mantenimento ha mostrato una dipendenza dalla dose con un tempo di recidiva mediano per la dose da 5 g compreso in un range da 4 a 21 giorni, dipendente dal valore sierico del potassio al basale. Il potassio sierico deve essere monitorato periodicamente e la dose di Lokelma deve essere titolata come descritto nel paragrafo 4.2

La figura 1 mostra il livello sierico medio di potassio nelle fasi di correzione e mantenimento dello studio.

Figura 1: Fasi di attacco e mantenimento (Studio 2): livelli sierici medi di potassio nel tempo con CI del 95%



Exit = Ultima visita entro 1 giorno dall'ultima dose, EOS = fine dello studio (7 giorni +/- 1 giorno dopo l'ultima dose)

* Dato tre volte al giorno

Studio 3

Studio clinico condotto in pazienti affetti da malattia renale cronica con iperkaliemia

Questo studio clinico in doppio cieco, controllato verso placebo e a dosi incrementali è stato condotto in 90 pazienti (60 pazienti trattati con Lokelma; 30 di controllo) con eGFR basale tra 30-60 mL/min/1,73m² e iperkaliemia (livello sierico basale di potassio 5,2 mmol/L, range 4,6 - 6 mmol/L). I pazienti sono stati randomizzati al trattamento con dosi incrementali di Lokelma (0,3 g, 3 g e 10 g) o placebo, somministrato tre volte al giorno in concomitanza dei pasti per due-quattro giorni. L'endpoint primario era il tasso di variazione del livello sierico di potassio rispetto al basale nel corso dei primi 2 giorni di trattamento. Lo studio ha soddisfatto l'endpoint primario di efficacia alle dosi di 3 g e 10 g di Lokelma, rispetto al placebo. Lokelma somministrato alle dosi di 10 g e 3 g ha determinato riduzioni massime medie rispettivamente di 0,92 mmol/L e 0,43 mmol/L. La Raccolta di campioni di urina nelle 24 ore ha mostrato che Lokelma ha diminuito l'escrezione urinaria di potassio rispetto al basale di 15,8 mmol/24 ore rispetto all'aumento del placebo di 8,9 mmol/24 ore (p < 0,001). L'escrezione di sodio è rimasta inalterata rispetto al placebo (10 g, aumento di 25,4 mmol/24 ore rispetto all'aumento del placebo di 36,9 mmol/24 ore (NS)).

Studio 4

Studio di sicurezza ed efficacia a due fasi, multicentrico, multidose, in aperto

Gli effetti a lungo termine (fino a 12 mesi) di Lokelma sono stati valutati in questo studio su 751 soggetti con iperkaliemia (media basale di 5,59 mmol/L, range 4,3-7,6 mmol/L). Le condizioni di comorbidità includevano malattia renale cronica (65%), diabete mellito (64%), insufficienza cardiaca (15%) e ipertensione (83%). L'uso di diuretici e inibitori del RAAS è stato riportato rispettivamente dal 51% e dal 70% dei soggetti. Durante la fase di correzione, 10 g di Lokelma sono stati somministrati tre volte al giorno per almeno 24 ore e fino a 72 ore. I soggetti che hanno raggiunto la normokaliemia (3,5-5,0 mmol/L, inclusi) entro 72 ore sono entrati nella fase di mantenimento dello studio. Tutti i soggetti in fase di mantenimento hanno ricevuto Lokelma alla dose iniziale di 5 g una volta al giorno, che potrebbe essere aumentata con incrementi di 5 g una volta al giorno (fino a un massimo di 15 g una volta al giorno) o ridotta (fino a un minimo di 5 g una volta al giorno) in base al regime di titolazione.

La normokaliemia è stata raggiunta in 494/748 (66%), 563/748 (75%) e 583/748 (78%) dei soggetti dopo 24, 48 e 72 ore di trattamento in fase di correzione con una riduzione media del potassio sierico rispettivamente di 0,81 mmol/L, 1,02 mmol/L e 1,10 mmol/L a 24 (n=748), 48 (n=104) e 72 (n=28) ore. La normokaliemia era dipendente dalla concentrazione basale di potassio, con i soggetti con la potassiemia più elevata al basale aventi la diminuzione più marcata dopo l'inizio del farmaco di studio, ma con la percentuale più bassa di soggetti che raggiungevano la normokaliemia. Centoventisei pazienti avevano un potassio sierico al basale $\geq 6,0$ mmol/L (potassio basale medio 6,28 mmol/L). Questi soggetti hanno avuto una riduzione media di 1,37 mmol/L alla fine della fase di correzione.

Tabella 4. Fase di correzione (Studio 4): percentuale di soggetti con concentrazioni sieriche di potassio tra 3,5 e 5,0 mmol/L, inclusi, o tra 3,5 e 5,5 mmol / L, inclusi, per giornata di studio della fase correttiva - Popolazione ITT

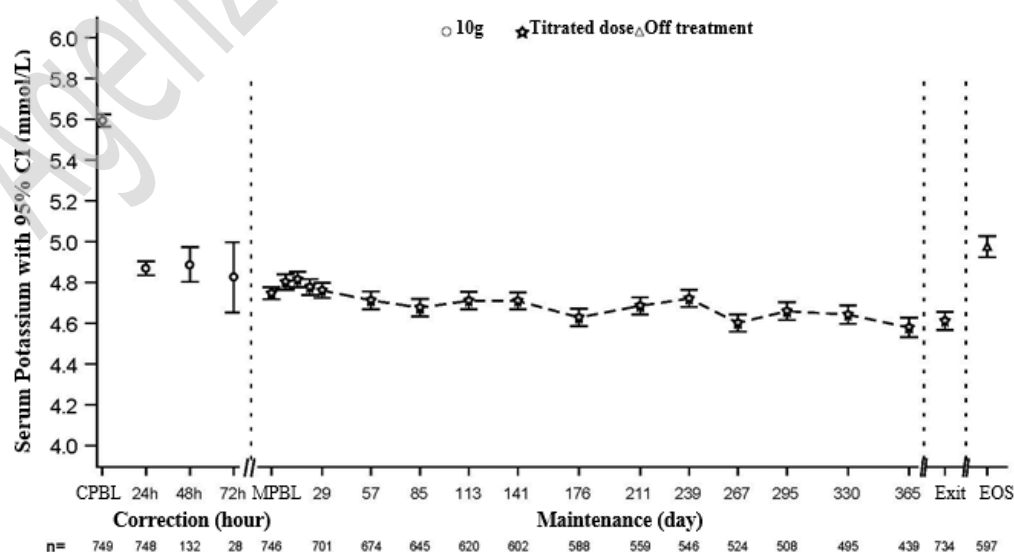
Fase di correzione (FC)	Lokelma 10 g tre volte al giorno (N=749)					
	Potassio sierico da 3,5 a 5,0 mmol/L, incluso n/N	Proporzione	95% IC	Potassio sierico da 3,5 a 5,5 mmol/L, incluso n/N	Proporzione	95% IC
FC a 24 ore	494/748	0.660	0.625, 0.694	692/748	0.925	0.904, 0.943
FC a 48 ore	563/748	0.753	0.720, 0.783	732/748	0.979	0.965, 0.988
FC a 72 ore/ultima FC	583/748	0.779	0.748, 0.809	738/748	0.987	0.976, 0.994

Nota: un soggetto aveva un valore post-dose superiore a 1 giorno dopo l'ultima dose. Pertanto, il soggetto era idoneo per la popolazione ITT della fase di correzione; tuttavia, il punto temporale è stato escluso dall'analisi.

La normokaliemia è stata mantenuta mentre i pazienti rimanevano sotto trattamento e il potassio sierico medio è aumentato dopo l'interruzione. Tra i pazienti che utilizzavano gli inibitori di RAAS al basale, l'89% non ha interrotto la terapia con inibitore di RAAS, il 74% è riuscito a mantenere la stessa dose durante la fase di mantenimento e tra i soggetti non in terapia con gli inibitori del RAAS al basale, il 14% è stato in grado di iniziare la terapia. Durante la fase di mantenimento, il 75,6% dei soggetti ha mantenuto normokaliemia, nonostante l'uso di inibitori del RAAS.

La figura 2 illustra il valore medio del potassio sierico nel corso delle fasi di correzione e mantenimento dello studio.

Figura 2: fasi di correzione e mantenimento nello studio in aperto di 12 mesi (Studio 4): potassio sierico medio nel tempo con IC al 95%



CPBL = Fase di correzione basale, MPBL = Fase di mantenimento basale

Exit = Ultima visita entro 1 giorno dall'ultima dose, EOS = fine dello studio (7 giorni +/- 1 giorno dopo l'ultima dose)

Studio 5

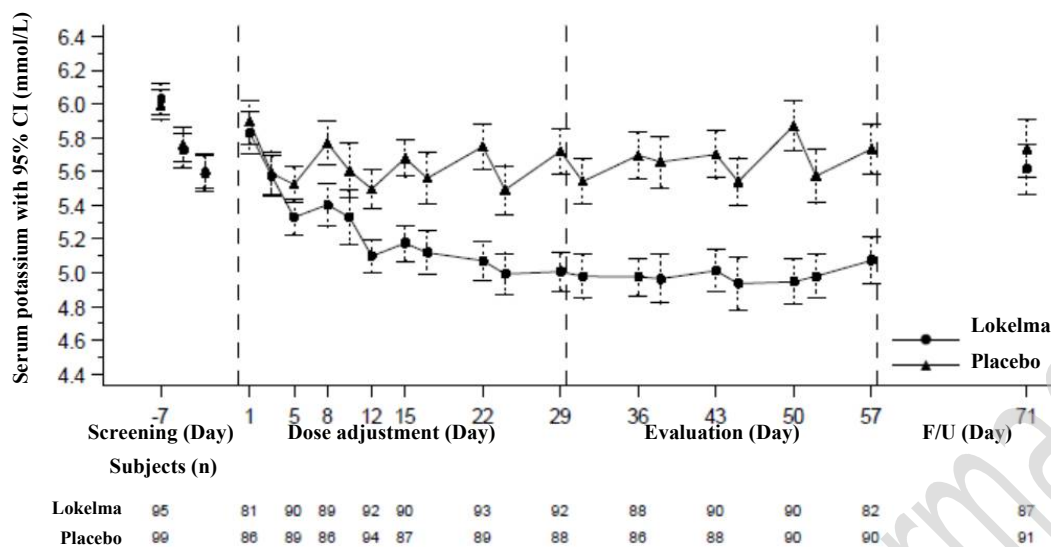
Studio randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo condotto su pazienti in emodialisi cronica

In questo studio, 196 pazienti (età media 58 anni, intervallo da 20 a 86 anni) con malattia renale allo stadio terminale in dialisi stabile per almeno 3 mesi e iperkaliemia pre-dialisi persistente sono stati randomizzati al trattamento con Lokelma 5 g o placebo una volta al giorno nei giorni di non dialisi. Alla randomizzazione, i livelli sierici medi di potassio erano 5,8 mmol/L (intervallo 4,2-7,3 mmol/L) nel gruppo Lokelma e 5,9 mmol/L (intervallo 4,2-7,3 mmol / L) nel gruppo placebo. Per raggiungere un livello sierico di potassio pre-dialisi tra 4,0 e 5,0 mmol/L durante il periodo di aggiustamento della dose (prime 4 settimane), la dose poteva essere aggiustata settimanalmente con incrementi di 5 g fino a 15 g una volta al giorno in base alla misurazione del potassio sierico pre-dialisi dopo il LIDI. La dose raggiunta alla fine del periodo di aggiustamento della dose è stata mantenuta per tutto il successivo periodo di valutazione di 4 settimane. Alla fine del periodo di aggiustamento della dose, il 37%, il 43% e il 19% dei pazienti assumevano Lokelma 5 g, 10 g e 15 g. La percentuale di responder, definita come quei soggetti che hanno mantenuto un livello di potassio sierico pre dialisi tra 4,0 e 5,0 mmol/L su almeno 3 dei 4 trattamenti di dialisi dopo LIDI e che non hanno ricevuto terapia di salvataggio durante il periodo di valutazione, era del 41% nel gruppo Lokelma e l'1% nel gruppo placebo ($p < 0,001$) (vedere Figura 3).

Nelle analisi post hoc il numero di volte in cui i pazienti hanno avuto un livello di potassio sierico tra 4,0 e 5,0 mmol/L dopo il LIDI durante il periodo di valutazione è stato più elevato nel gruppo Lokelma. Il 24% dei pazienti rientrava in questo intervallo in tutte e 4 le visite nel gruppo Lokelma e nessuno nel gruppo placebo. Le analisi post-hoc hanno mostrato che la percentuale di pazienti che hanno mantenuto livelli sierici di potassio tra 3,5 e 5,5 mmol/L su almeno 3 dei 4 trattamenti di dialisi dopo LIDI durante il periodo di valutazione era del 70% nel gruppo Lokelma e del 21% nel gruppo placebo.

Alla fine del trattamento, il livello medio di potassio sierico post-dialisi era 3,6 mmol/L (intervallo 2,6-5,7 mmol/L) nel gruppo Lokelma e 3,9 mmol/L (intervallo 2,2-7,3 mmol/L) nel gruppo placebo. Non c'erano differenze tra i gruppi Lokelma e placebo nell'aumento di peso interdialitico (IDWG). IDWG è stato definito come il peso pre-dialisi meno il peso post-dialisi nella precedente sessione di dialisi ed è stato misurato dopo il LIDI.

Figura 3: Livelli medi di potassio sierico pre-dialisi nel tempo nei pazienti in dialisi cronica



F/U- periodo di follow-up

Le barre di errore visualizzate corrispondono agli intervalli di confidenza al 95%.

n = Numero di pazienti con misurazioni di potassio non mancanti in una particolare visita.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Lokelma in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica, con iperkaliemia (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Ciclosilicato di sodio e zirconio è un composto inorganico insolubile che non è sottoposto al metabolismo enzimatico. Inoltre studi clinici hanno mostrato che questo medicinale non è assorbito a livello sistemico. Uno studio di bilancio di massa *in vivo*, condotto su ratti, ha mostrato che il ciclosilicato di sodio e zirconio è stato ritrovato nelle feci, senza evidenze di assorbimento a livello sistemico. Considerando questi fattori e l'insolubilità, non sono stati realizzati studi *in vivo* o *in vitro* per esaminare l'effetto di questo medicinale sugli enzimi del citocromo P450 (CYP450) o sull'attività dei trasportatori.

Eliminazione

Ciclosilicato di sodio e zirconio viene eliminato attraverso le feci.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Non presenti.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

5 o 10 g di polvere in bustine di PET/al/LLDPEo PET/LDPE/al/EAA/LLDPE laminato.

Confezioni: 3 o 30 bustine

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Svezia

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 marzo 2018
Data dell'ultimo rinnovo:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85 Södertälje
Svezia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).