

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lokelma® 5 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
Lokelma® 10 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Lokelma 5 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Jeder Beutel enthält 5 g Natriumzirconiumhydrogencyclohexasilicat-Hydrat (3:2:1:1:x)*
Jeder 5-g-Beutel enthält etwa 400 mg Natrium.

Lokelma 10 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Jeder Beutel enthält 10 g Natriumzirconiumhydrogencyclohexasilicat-Hydrat (3:2:1:1:x)*
Jeder 10-g-Beutel enthält etwa 800 mg Natrium.

* im Nachfolgenden als „Natriumzirconiumcyclohexasilicat“ bezeichnet.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Weißes bis graues Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Lokelma ist indiziert zur Behandlung einer Hyperkaliämie bei erwachsenen Patienten (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Erwachsene einschließlich älterer Patienten
Korrekturphase

Die empfohlene Anfangsdosis von Lokelma beträgt 10 g, dreimal täglich oral als Suspension in Wasser eingenommen. Wenn eine Normokaliämie erreicht ist, sollte das Erhaltungsregime eingehalten werden (siehe unten).

Üblicherweise wird eine Normokaliämie binnen 24 bis 48 Stunden erreicht. Falls Patienten nach 48 Behandlungsstunden noch immer hyperkaliämisch sind, kann dasselbe Regime für weitere 24 Stunden fortgeführt werden. Falls eine Normokaliämie nach 72 Behandlungsstunden nicht erreicht wurde, sollten andere Behandlungsansätze in Betracht gezogen werden.

Erhaltungsphase

Nach Erreichen einer Normokaliämie sollte die kleinste wirksame Lokelma-Dosis zur Vorbeugung eines Wiederauftretens einer Hyperkaliämie etabliert werden. Es wird eine Anfangsdosis von 5 g einmal täglich empfohlen. Je nach Bedarf ist ein Auftitrieren auf

bis zu 10 g einmal täglich oder ein Abtitrieren auf einmal 5 g jeden zweiten Tag möglich, um einen normalen Kaliumspiegel aufrechtzuerhalten. Es sollten nicht mehr als 10 g einmal täglich für eine Erhaltungstherapie angewendet werden.

Die Serumkaliumspiegel sollten während der Behandlung in regelmäßigen Abständen überwacht werden. Die Häufigkeit der Überwachung ist von einer Vielzahl von Faktoren abhängig, darunter anderweitige medikamentöse Behandlung, Progression einer chronischen Nierenerkrankung und ernährungsbedingter Kaliumaufnahme.

Sollte eine schwere Hypokaliämie auftreten, sollte Lokelma abgesetzt und der Patient erneut untersucht werden.

Dialysepflichtige Patienten

Bei dialysepflichtigen Patienten sollte Lokelma nur an Tagen ohne Dialyse gegeben werden. Die empfohlene Initialdosis beträgt 5 g einmal täglich. Um eine Normokaliämie (4,0–5,0 mmol/l) zu erreichen, kann die Dosis wöchentlich herauf- oder herabtitriert werden, basierend auf dem prädialytischen Serumkaliumwert gemessen nach dem langen interdialytischen Intervall (LIDI). Die Dosis kann gegebenenfalls in Intervallen von einer Woche an Tagen ohne Dialyse in Schritten von 5 g bis auf 15 g einmal täglich angepasst werden. Es wird empfohlen, das Serumkalium während der Dosisanpassung wöchentlich zu überwachen; sobald eine Normokaliämie erreicht ist, sollte das Kalium regelmäßig gemessen werden (z. B. monatlich oder häufiger auf Grundlage der klinischen Beurteilung, einschließlich Änderungen der Kaliumaufnahme über die Nahrung oder Arzneimittel, die das Serumkalium beeinflussen).

Ausgelassene Dosis

Wenn ein Patient die Einnahme einer Dosis versäumt hat, sollte er seine nächste übliche Dosis zur geplanten Zeit einnehmen.

Besondere Patientengruppen

Patienten mit eingeschränkter Nieren-/Leberfunktion

Es ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lokelma bei Kindern und Jugendlichen (< 18 Jahren) ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Suspension kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden. Für die Anleitung zur Zubereitung der Suspension, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Serumkaliumspiegel

Der Kaliumspiegel im Serum sollte, wenn klinisch indiziert, überwacht werden. Unter anderem nach der Umstellung von Arznei-

mitteln, die Auswirkungen auf die Kaliumkonzentration im Serum haben (z. B. Inhibitoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) oder Diuretika), und nach Titration der Lokelma-Dosis.

Hypokaliämie

Hypokaliämie kann auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Zur Vorbeugung einer mäßigen bis schweren Hypokaliämie kann in solchen Fällen eine Dosistitration erforderlich sein, wie sie im Abschnitt zur Dosierung für die Erhaltungstherapie beschrieben wird. Bei Patienten mit schwerer Hypokaliämie sollte Lokelma abgesetzt und der Patient erneut untersucht werden.

QT-Verlängerung

Während der Normalisierungsphase der Hyperkaliämie-Behandlung kann eine Verlängerung des QT-Intervalls als physiologische Folge der Senkung der Kaliumkonzentration im Serum beobachtet werden.

Risiko von Wechselwirkungen im Rahmen von Röntgenuntersuchungen

Natriumzirconiumcyclohexasilicat kann zu Röntgenopazität führen. Falls bei einem Patienten eine abdominale Röntgenuntersuchung durchgeführt wird, sollte dies vom Radiologen beachtet werden.

Intestinale Perforation

Derzeit ist ein Risiko für eine intestinale Perforation bei Anwendung von Lokelma nicht bekannt. Bisher wurden keine Fälle von intestinaler Perforation unter Lokelma gemeldet. Da intestinale Perforation unter Polymeren, die im Verdauungstrakt wirken, gemeldet wurde, sollten Anzeichen und Symptome, die mit einer intestinalen Perforation in Zusammenhang stehen, besondere Aufmerksamkeit erhalten.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält etwa 400 mg Natrium pro 5-g-Dosis, entsprechend 20 % der von der WHO empfohlenen maximalen täglichen Aufnahme von 2 g Natrium für einen Erwachsenen.

Lokelma ist reich an Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natriumkontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarter) Diät.

Limitierung der klinischen Daten

Schwere Hyperkaliämie

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit Serumkaliumkonzentrationen über 6,5 mmol/l vor.

Langzeitanwendung

Klinische Studien mit Lokelma schlossen keine Expositionen ein, die länger als ein Jahr andauerten.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Natriumzirconiumcyclohexasilicat

Da Natriumzirconiumcyclohexasilicat vom Körper weder resorbiert noch metabolisiert wird, sind keine Auswirkungen anderer Arzneimittel auf die pharmakologische Wirkung von Natriumzirconiumcyclohexasilicat zu erwarten.

Wirkungen von Natriumzirconiumcyclosilicat auf andere Arzneimittel

Da Natriumzirconiumcyclosilicat vom Körper weder resorbiert noch metabolisiert wird und es keine anderen Arzneimittel bedeutend bindet, hat es begrenzte Auswirkungen auf andere Arzneimittel. Durch eine Resorption von Wasserstoffionen kann es unter Natriumzirconiumcyclosilicat zu einer vorübergehenden Erhöhung des pH-Werts im Magen kommen. Dies kann zu einer Veränderung der Löslichkeit und Absorptionskinetik gleichzeitig angewendeter Arzneimittel mit pH-Wert-abhängiger Bioverfügbarkeit führen. In einer Arzneimittel-Wechselwirkungsstudie an gesunden Probanden führte eine gleichzeitige Gabe von Natriumzirconiumcyclosilicat und Amlodipin, Clopidogrel, Atorvastatin, Furosemid, Glipizid, Warfarin, Losartan oder Levothyroxin nicht zu klinisch bedeutsamen Arzneimittel-Wechselwirkungen. Wie auch bei der gleichzeitigen Anwendung von Dabigatran und anderen die Magensäure beeinflussenden Arzneimitteln waren die C_{max} - und AUC-Werte von Dabigatran ca. 40 % niedriger bei gleichzeitiger Einnahme von Natriumzirconiumcyclosilicat. Es sind weder Dosisanpassungen noch getrennte Dosierungszeiten für eines dieser Arzneimittel notwendig. Natriumzirconiumcyclosilicat sollte jedoch mindestens 2 Stunden vor oder 2 Stunden nach der oralen Einnahme von Arzneimitteln angewendet werden, deren Bioverfügbarkeit klinisch bedeutsam vom gastrischen pH-Wert abhängt.

Beispiele von Arzneimitteln, die 2 Stunden vor oder nach der Einnahme von Natriumzirconiumcyclosilicat angewendet werden sollten, um eine mögliche Arzneimittelwechselwirkung aufgrund einer pH-Wert-Erhöhung im Magen zu verhindern, sind Azol-Antimykotika (Ketoconazol, Itraconazol und Posaconazol), Arzneimittel gegen HIV (Atazanavir, Nelfinavir, Indinavir, Ritonavir, Saquinavir, Raltegravir, Ledipasvir und Rilpivirin) sowie Tyrosinkinase-Inhibitoren (Erlotinib, Dasatinib und Nilotinib).

Natriumzirconiumcyclosilicat kann gleichzeitig, ohne zeitlichen Abstand zwischen den Dosierungen, mit oral einzunehmenden Arzneimitteln, die keine pH-Wert-abhängige Bioverfügbarkeit aufweisen, angewendet werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Natriumzirconiumcyclosilicat bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkt oder indirekt schädliche Auswirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Natriumzirconiumcyclosilicat während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

In einer postnatalen Studie an Ratten hatte eine mütterliche Exposition mit Natriumzirconiumcyclosilicat keine Auswirkungen auf die postnatale Entwicklung. Aufgrund seiner physikalisch-chemischen Eigenschaften wird Natriumzirconiumcyclosilicat nicht syste-

misch resorbiert und ein Übergang in die Muttermilch ist nicht zu erwarten. Wirkungen auf das gestillte Neugeborene/den Säugling sind nicht zu erwarten, da die systemische Lokelma-Konzentration bei der stillenden Mutter vernachlässigbar ist. Lokelma kann während der Stillzeit angewendet werden.

Fertilität

Bei behandelten Ratten oder Kaninchen wurden keine unerwünschten Wirkungen auf die embryofetale Entwicklung festgestellt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Lokelma hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren Hypokaliämie (4,1 %) und Ereignisse, die mit Ödemen in Zusammenhang gebracht wurden (5,7 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Das Sicherheitsprofil von Lokelma wurde in klinischen Studien an 1.760 Patienten untersucht, wobei 507 Patienten ein Jahr lang exponiert waren.

Die in kontrollierten Studien festgestellten Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 dargestellt. Bei den Häufigkeitsangaben der Nebenwirkungen wird folgende Konvention zugrunde gelegt: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 1

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hypokaliämie

In klinischen Studien entwickelten 4,1 % der Lokelma-Patienten mit Serumkaliumwerten von weniger als 3,5 mmol/l eine Hypokaliämie, die sich nach einer Dosisanpassung oder nach dem Absetzen von Lokelma normalisierte.

Ereignisse im Zusammenhang mit Ödemen

Ereignisse, die mit Ödemen in Zusammenhang gebracht wurden, einschließlich Flüssigkeitsüberschuss, Flüssigkeitsretention, generalisiertes Ödem, Hypervolämie, lokalisiertes Ödem, Ödem, periphere Ödeme und periphere Schwellungen, wurden von 5,7 % der mit Lokelma behandelten Patienten berichtet. Die Ereignisse wurden ausschließlich während der Erhaltungsphase beobachtet. Sie wurden häufiger bei Patienten beob-

achtet, die mit 15 g behandelt wurden. Bei bis zu 53 % konnten diese Ereignisse mit der Einleitung einer diuretischen Therapie bzw. mit einer Dosisanpassung des Diuretikums behandelt werden. Die übrigen Patienten benötigten keine Behandlung.

Langzeitanwendung

Im Rahmen von 2 offenen klinischen Studien, bei denen 874 Patienten bis zu 1 Jahr lang Lokelma erhielten, wurden von den Prüfärzten die folgenden Ereignisse als im Zusammenhang stehend berichtet: gastrointestinale Ereignisse [Obstipation (2,9 %), Diarrhö (0,9 %), abdominaler Schmerz/Distension (0,5 %), Übelkeit (1,6 %) und Erbrechen (0,5 %)] und Überempfindlichkeitsreaktionen [Ausschlag (0,3 %) und Pruritus (0,1 %)]. Diese Ereignisse waren leichter bis mittelschwerer Natur, keines wurde als schwerwiegend gemeldet und sie verschwanden im Allgemeinen im weiteren Verlauf der Behandlung des Patienten. Aufgrund des offenen Studiendesigns kann ein kausaler Zusammenhang zwischen diesen Ereignissen und Lokelma nicht eindeutig nachgewiesen werden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Meldesystem anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung mit Natriumzirconiumcyclosilicat kann zu Hypokaliämie führen. Die Kaliumwerte im Serum sollten überwacht und Kalium bei Bedarf ergänzt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel zur Behandlung der Hyperkaliämie und Hyperphosphatämie, ATC-Code: V03AE10

Wirkmechanismus

Natriumzirconiumcyclosilicat ist ein nicht resorbiertes, nicht polymeres, anorganisches Pulver mit gleichmäßiger mikroporöser Struktur, das vorzugsweise Kalium im Austausch gegen Wasserstoff- und Natrium-Kationen aufnimmt. *In vitro* ist Natriumzirconiumcyclosilicat hochselektiv für Kaliumionen, selbst in Anwesenheit anderer Kationen wie Kalzium und Magnesium. Natriumzirconiumcyclosi-

Tabelle 1. Liste der Nebenwirkungen in klinischen Studien

Systemorganklasse	Häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypokaliämie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ereignisse im Zusammenhang mit Ödemen

licat nimmt Kalium im gesamten Verdauungstrakt auf und verringert die Konzentration des freien Kaliums im Magen-Darm-Lumen. Hierdurch wird der Kaliumspiegel im Serum gesenkt und die Kaliumausscheidung im Stuhl erhöht, um eine Hyperkaliämie zu behandeln.

Pharmakodynamische Wirkungen

Unter Natriumzirconiumcyclosilicat tritt eine Senkung der Serumkaliumkonzentration bereits 1 Stunde nach der Einnahme ein. Normokaliämie kann üblicherweise innerhalb von 24 bis 48 Stunden erreicht werden. Natriumzirconiumcyclosilicat hat keine Auswirkungen auf die Kalzium- oder Magnesiumkonzentrationen im Serum oder auf die Natriumausscheidung über den Harn. Es besteht ein enger Zusammenhang zwischen der Serumkaliumkonzentration zu Beginn der Behandlung und dem Ausmaß der Wirkung: Patienten mit höheren Kaliumkonzentrationen zu Beginn der Behandlung haben eine stärkere Kaliumsenkung im Serum. Es besteht eine reduzierte Kaliumausscheidung über den Harn, was auf die reduzierte Kaliumkonzentration im Serum zurückzuführen ist. In einer Studie an gesunden Probanden, die vier Tage lang einmal täglich Lokelma 5 g oder 10 g erhielten, ging eine dosisabhängige Senkung der Kaliumkonzentration im Serum und Kaliumausscheidung im Urin insgesamt mit einer mittleren Erhöhung der Kaliumausscheidung im Stuhl einher. Es wurden keine statistisch signifikanten Veränderungen der Natriumausscheidung im Harn beobachtet.

Es wurden keine Studien durchgeführt, die einen Unterschied in Bezug auf die Pharmakokinetik bei Einnahme von Natriumzirconiumcyclosilicat mit oder ohne Nahrung untersuchen.

Es zeigte sich außerdem, dass Natriumzirconiumcyclosilicat nachweislich Ammonium *in vitro* und *in vivo* bindet, wodurch Ammonium entfernt und der Bicarbonatspiegel im Serum erhöht wird. Bei mit Lokelma behandelten Patienten wurde ein Anstieg des Bicarbonatspiegels um 1,1 mmol/l bei 5 g einmal täglich, 2,3 mmol/l bei 10 g einmal täglich und 2,6 mmol/l bei 15 g einmal täglich verzeichnet, im Vergleich zu einem mittleren Anstieg von 0,6 mmol/l bei Patienten, die Placebo erhielten. In Situationen, bei denen andere Faktoren, die die Renin- und Aldosteronwerte betrafen, nicht kontrolliert wurden, zeigte Lokelma eine dosisunabhängige Änderung der mittleren Aldosteronwerte im Serum (Bereich: -30 % bis -31 %) im Vergleich zur Placebogruppe (+14 %). Eine anhaltende Auswirkung auf den systolischen und diastolischen Blutdruck wurde nicht beobachtet.

Zudem wurde eine mittlere Verringerung des Blut-Harnstoff-Stickstoff-Wertes (BUN) festgestellt in den Gruppen, die dreimal täglich 5 g Lokelma (1,1 mg/dl) und 10 g Lokelma (2,0 mg/dl) erhielten, im Vergleich zu einer geringeren mittleren Erhöhung in den Gruppen, die Placebo (0,8 mg/dl) und Natriumzirconiumcyclosilicat in niedriger Dosis (0,3 mg/dl) erhielten.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die kaliumsenkende Wirkung von Lokelma wurde in drei randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studien an Patienten mit Hyperkaliämie nachgewiesen. In allen drei Studien wurde die initiale Wirkung von Lokelma zur Korrektur der Hyperkaliämie innerhalb eines Zeitraumes von 48 Stunden untersucht. Zwei Studien untersuchten außerdem die Aufrechterhaltung des erreichten normokaliämischen Effekts. Die Erhaltungsstudien umfassten Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (58 %), Herzinsuffizienz (10 %), Diabetes mellitus (62 %) sowie Patienten unter Behandlung mit RAAS-Inhibitoren (68 %). Darüber hinaus wurde in zwei offenen Erhaltungsstudien die Langzeitsicherheit von Lokelma untersucht. In diesen fünf Studien erhielten 1.760 Patienten Lokelma; 507 von ihnen waren mindestens 360 Tage lang exponiert. Darüber hinaus wurden Sicherheit und Wirksamkeit von Lokelma in einer doppelblinden, placebokontrollierten Studie mit 196 dialysepflichtigen Patienten mit Hyperkaliämie untersucht, die Lokelma-Dosen über einen Zeitraum von 8 Wochen erhielten. In den Studien senkte Lokelma den Kaliumspiegel im Serum und sorgte für normale Kaliumkonzentrationen im Serum, unabhängig von der zugrundeliegenden Ursache der Hyperkaliämie, dem Alter, Geschlecht, der ethnischen Zugehörigkeit, Komorbiditäten oder der gleichzeitigen Verwendung von RAAS-Hemmern. Den Patienten wurden keine Einschränkungen bei der Ernährung auferlegt. Sie wurden angewiesen, sich wie gewohnt ohne spezifische Veränderungen zu ernähren.

Studie 1

Zweiphasige placebokontrollierte Korrektur- und Erhaltungsstudie

In eine zweiphasige, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte klinische Studie an 753 Patienten (mittleres Alter 66 Jahre,

Bereich 22 bis 93 Jahre) mit Hyperkaliämie (5 bis ≤ 6,5 mmol/l, durchschnittlicher Kaliumwert bei der Baseline 5,3 mmol/l) wurden Patienten mit chronischer Nierenerkrankung, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus und RAAS-Hemmer-Therapie eingeschlossen. Während der Korrekturphase wurden die Patienten auf Lokelma (1,25 g; 2,5 g; 5 g oder 10 g) oder Placebo randomisiert, die in den ersten 48 Stunden dreimal täglich angewendet wurden (Tabelle 2).

Siehe Tabelle 2

Lokelma 10 g, dreimal täglich angewendet, senkte den Kaliumspiegel im Serum um 0,7 mmol/l nach 48 Stunden ($p < 0,001$ gegenüber Placebo). Eine Stunde nach der ersten Dosis wurde eine statistisch signifikante Senkung des Kaliumspiegels um 14 % festgestellt. Patienten mit höheren Kaliumwerten zu Beginn der Behandlung sprachen stärker auf Lokelma an. Bei Patienten mit Kaliumwerten über 5,5 mmol/l vor der Behandlung (durchschnittlicher *Baseline*-Wert 5,8 mmol/l) wurde nach 48 Stunden eine durchschnittliche Senkung um 1,1 mmol/l festgestellt, während bei Patienten, die mit Kaliumwerten unter oder gleich 5,3 mmol/l begannen, die durchschnittliche Senkung bei der höchsten Dosis bei 0,6 mmol/l lag.

Patienten mit Normokaliämie wurden nach der Lokelma-Behandlung in der Korrekturphase erneut randomisiert und erhielten einmal täglich Placebo oder Lokelma in derselben Dosis, die sie während der Korrekturphase dreimal täglich erhalten hatten (Tabelle 3).

Siehe Tabelle 3

Am Ende der Erhaltungsphase, nachdem Lokelma nicht mehr angewendet wurde, erhöhten sich die durchschnittlichen Kaliumwerte wieder auf Werte nahe der *Baseline*-Werte.

Tabelle 2. Korrekturphase (Studie 1): Prozentsatz der Patienten mit Normokaliämie nach 48 Stunden Lokelma-Therapie

	Placebo	Lokelma-Dosis (dreimal täglich)			
		1,25 g	2,5 g	5 g	10 g
N	158	154	141	157	143
Kalium im Serum bei <i>Baseline</i> , in mmol/l	5,3	5,4	5,4	5,3	5,3
Normokaliämie nach 48 Stunden, in %	48	51	68	78	86
p-Wert gegenüber Placebo		NS	< 0,001	< 0,001	< 0,001

NS: nicht signifikant

Tabelle 3. Erhaltungsphase (12 Tage, Studie 1): Mittlere Anzahl der Tage mit Normokaliämie

Lokelma-Dosis in der Korrekturphase	Behandlung in der Erhaltungsphase (einmal täglich)				p-Wert gegenüber Placebo
	Placebo		Lokelma		
	n	Tage	n	Tage	
1,25 g dreimal täglich	41	7,6	49	7,2	NS
2,5 g dreimal täglich	46	6,2	54	8,6	0,008
5 g dreimal täglich	68	6,0	64	9,0	0,001
10 g dreimal täglich	61	8,2	63	10,2	0,005

NS: nicht signifikant

Studie 2

Mehrphasige, placebokontrollierte Erhaltungsstudie mit einer zusätzlichen offenen Phase

In der Korrekturphase der Studie erhielten 258 Patienten mit Hyperkaliämie (*Baseline*-Durchschnittswert 5,6; Bereich 4,1–7,2 mmol/l) 48 Stunden lang dreimal täglich 10 g Lokelma. 1 Stunde nach der ersten 10-g-Lokelma-Dosis wurde eine Kaliumsenkung beobachtet. Die mittlere Dauer bis zur Normokaliämie betrug 2,2 Stunden, wobei 66 % der Patienten die Normokaliämie nach 24 Stunden und 88 % der Patienten nach 48 Stunden erreichten. Bei Patienten mit schwerwiegenderer Hyperkaliämie wurde ein stärkeres Ansprechen verzeichnet. Bei Patienten mit Serumkaliumwerten von < 5,5; 5,5–5,9 und ≥ 6 mmol/l bei der *Baseline* wurde der Kaliumspiegel im Serum auf jeweils 0,8; 1,2 bzw. 1,5 mmol/l gesenkt.

Patienten, die eine Normokaliämie erreichten (Kaliumwerte zwischen 3,5 und 5 mmol/l) wurden doppelt verblindet auf eine von drei Lokelma-Dosen (5 g (n = 45), 10 g (n = 51) oder 15 g (n = 56)) oder Placebo (n = 85) einmal täglich für 28 Tage randomisiert (doppelt verblindete, randomisierte Absetzphase).

In den Gruppen mit 5 g, 10 g und 15 g Lokelma einmal täglich wiesen von Studientag 8 bis 29 (dreiwöchige Periode) mehr Teilnehmer durchschnittliche Serumkaliumwerte < 5,1 mmol/l auf (jeweils 80 %, 90 % bzw. 94 %) als bei Placebo (46 %). Die mittlere Reduktion des Serumkaliums in den Patientengruppen unter Behandlung mit Lokelma 5 g, 10 g und 15 g einmal täglich bzw. Placebo betrug 0,77 mmol/l; 1,10 mmol/l; 1,19 mmol/l bzw. 0,44 mmol/l, und der Anteil von Teilnehmern, die eine Normokaliämie beibehielten, betrug 71 %, 76 %, 85 % bzw. 48 %.

Ergebnisse der Erhaltungphase unter Lokelma-Titration (unverblindet): 123 Patienten wurden in die 11-monatige unverblindete Phase aufgenommen. Der Anteil von Teilnehmern mit einem durchschnittlichen Serumkaliumspiegel < 5,1 mmol/l betrug 88 %. Der durchschnittliche Serumkaliumspiegel betrug 4,66 mmol/l und der Anteil von Serumkalium-Werten von unter 3,5 mmol/l betrug weniger als 1 %. Bei 77 % lag der Serumkaliumspiegel zwischen 3,5 und 5,1 mmol/l oder bei 93 % zwischen 3,5 und 5,5 mmol/l, unabhängig von anderen Faktoren, die das Serumkalium beeinflussen könnten. Die Behandlung wurde am Tag des Austritts aus der Studie abgesetzt (Tag 365).

Kaplan-Meier-Schätzungen des Zeitraums bis zum Rezidiv in der Erhaltungphase zeigten eine Dosisabhängigkeit bei der 5-g-Dosis für den Zeitraum bis zum Rezidiv im Bereich von durchschnittlich 4 bis 21 Tagen, abhängig von Serumkaliumspiegeln bei *Baseline*. Das Serumkalium sollte in regelmäßigen Abständen überwacht und die Lokelma-Dosis wie in Abschnitt 4.2 Dosierung und Art der Anwendung beschrieben titriert werden.

Abbildung 1 zeigt die durchschnittlichen Serumkaliumspiegel in der Korrektur- und Erhaltungphase der Studie.

Siehe Abbildung 1

Studie 3

Studie an Patienten mit chronischer Nierenerkrankung und Hyperkaliämie

Es handelte sich um eine doppelblinde, placebokontrollierte Dosis-Eskalationsstudie an 90 Patienten (60 Lokelma-Patienten, 30 Kontroll-Patienten) mit einer *Baseline* eGFR zwischen 30–60 ml/min/1,73 m² und Hyperkaliämie (Kaliumwert im Serum bei *Baseline* 5,2 mmol/l, Bereich 4,6–6 mmol/l). Die Patienten wurden für zwei bis vier Tage auf Lokelma in ansteigender Dosis (0,3 g, 3 g und 10 g) oder Placebo zur dreimal täglichen Einnahme mit einer Mahlzeit randomisiert. Primärer Endpunkt war die Rate der Veränderung des Serumkaliumwerts von der *Baseline* während der ersten 2 Tage der Behandlung. Der primäre Endpunkt der Studie wurde bei der 3- und 10-g-Dosis Lokelma im Vergleich zu Placebo erreicht. Lokelma in der Dosierung von 10 g und 3 g führte zu einer mittleren maximalen Verringerung von jeweils 0,92 mmol/l bzw. 0,43 mmol/l. Im 24-Stunden-Sammelurin zeigte sich eine Verringerung der Kaliumausscheidung im Urin im Vergleich zur *Baseline* mit Lokelma um 15,8 mmol/24 Std. im Vergleich zu Placebo mit einem Anstieg um 8,9 mmol/24 Std. (p < 0,001). Die Natriumausscheidung war im Vergleich zu Placebo unverändert (10 g, Anstieg um 25,4 mmol/24 Std. im Vergleich zu Placebo mit einem Anstieg um 36,9 mmol/24 Std. [NS]).

Studie 4

Eine zweiphasige, multizentrische, offene Studie mit Mehrfachdosierung zu Sicherheit und Wirksamkeit

Die Langzeitwirkungen (bis zu 12 Monate) von Lokelma wurden in dieser Studie mit 751 Patienten mit Hyperkaliämie (Durchschnitt 5,59 mmol/l bei *Baseline*; Bereich 4,3–7,6 mmol/l) beurteilt. Komorbiditäten umfassten chronische Nierenerkrankung (65 %), Diabetes mellitus (64 %), Herzinsuffizienz (15 %) und Hypertonie (83 %). Die

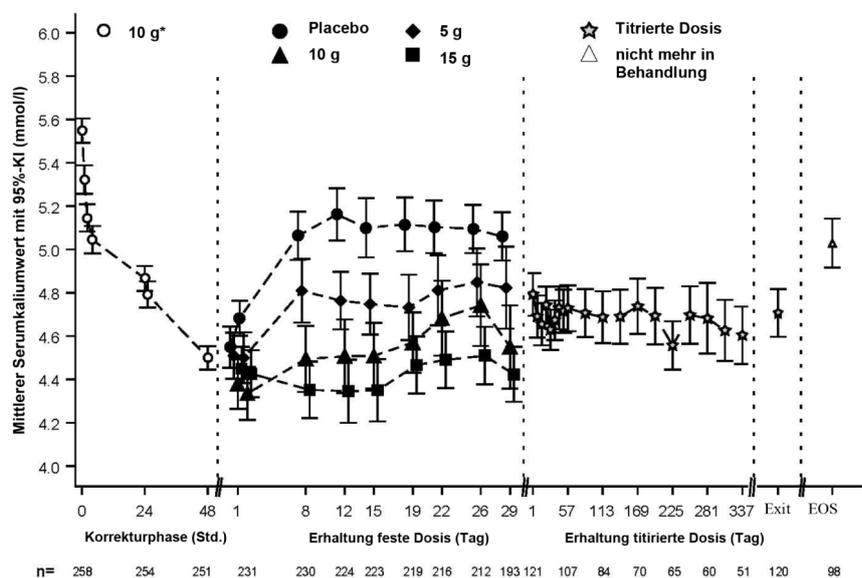
Anwendung von Diuretika und RAAS-Inhibitoren wurde bei 51 % bzw. 70 % der Patienten berichtet. Während der Korrekturphase wurden 10 g Lokelma dreimal täglich über mindestens 24 Stunden und bis zu 72 Stunden verabreicht. Patienten, die innerhalb von 72 Stunden eine Normokaliämie erreichten (3,5–5,0 mmol/l einschließlich) wurden in die Erhaltungphase der Studie aufgenommen. In der Erhaltungphase erhielten alle Patienten Lokelma mit einer Anfangsdosis von 5 g einmal täglich. Je nach Titrationsregime konnte diese schrittweise um 5 g einmal täglich (bis zu einer Maximaldosis von 15 g einmal täglich) erhöht oder reduziert werden (bis zu einem Minimum von 5 g einmal jeden zweiten Tag).

Eine Normokaliämie wurde bei 494/748 (66 %), 563/748 (75 %) und 583/748 (78 %) der Patienten nach 24, 48 bzw. 72 Stunden Dosierung während der Korrekturphase erreicht. Die durchschnittliche Reduzierung des Serumkaliumspiegels betrug 0,81 mmol/l, 1,02 mmol/l und 1,10 mmol/l nach 24 (n = 748), 48 (n = 104) bzw. 72 (n = 28) Stunden. Die Normokaliämie war abhängig von der Kaliumkonzentration bei der *Baseline*, wobei die Patienten mit der höchsten Serumkaliumkonzentration bei der *Baseline* die deutlichste Abnahme nach Beginn der Studienmedikation erreichten. Sie wiesen aber auch den geringsten Anteil an Patienten auf, die eine Normokaliämie erreichten. Einhundertsechszwanzig Patienten hatten bei der *Baseline* einen Serumkaliumwert von ≥ 6,0 mmol/l (mittlerer *Baseline*-Kaliumwert 6,28 mmol/l). Am Ende der Korrekturphase betrug bei diesen Patienten die mittlere Reduktion 1,37 mmol/l.

Siehe Tabelle 4 auf Seite 5

Eine Normokaliämie konnte, während die Patienten das Arzneimittel einnahmen, aufrechterhalten werden. Nach Absetzen stieg die mittlere Serumkaliumkonzentration je-

Abbildung 1. Korrektur- und Erhaltungphase (Studie 2): durchschnittliche Kaliumwerte im Serum über die Zeit mit 95 %-KI



Exit = Letzter Besuch innerhalb 1 Tages nach der letzten Dosis, EOS = Studienende (End of Study [7 Tage +/- 1 Tag nach der letzten Dosis])

* 3-mal täglich angewendet

doch wieder an. Unter den Patienten, die RAAS-Inhibitoren bei der *Baseline* anwendeten, setzten 89 % die RAAS-Inhibitor-Therapie nicht ab, 74 % konnten während der Erhaltungsphase dieselbe Dosis beibehalten. Von den Patienten, die bei der *Baseline* keine RAAS-Inhibitor-Therapie erhielten, konnten 14 % eine solche Therapie beginnen. Während der Erhaltungsphase wurde bei 75,6 % der Patienten trotz Anwendung von RAAS-Inhibitoren die Normkaliämie aufrechterhalten.

Abbildung 2 veranschaulicht die mittlere Serumkaliumkonzentration während der Korrektur- und Erhaltungsphase der Studie.

Siehe Abbildung 2

Studie 5

Eine randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Studie mit dialysepflichtigen Patienten

In dieser Studie wurden 196 Patienten (mittleres Alter 58 Jahre, Bereich 20 bis 86 Jahre) mit terminaler Niereninsuffizienz für die einmal tägliche Gabe von 5 g Lokelma oder Placebo an Tagen ohne Dialyse randomisiert, die seit mindestens 3 Monaten eine stabile Dialyse erhielten und eine persistierende prä-dialytische Hyperkaliämie hatten. Bei der Randomisierung betrug die mittleren Kaliumspiegel 5,8 mmol/l (Bereich 4,2–7,3 mmol/l) in der Lokelma-Gruppe und 5,9 mmol/l (Bereich 4,2–7,3 mmol/l) in der Placebo-Gruppe. Um einen prä-dialytischen Serumkaliumspiegel zwischen 4,0 und 5,0 mmol/l während der Dosisanpassungsphase (initial 4 Wochen) zu erreichen, konnte die Dosis wöchentlich in 5-g-Schritten bis auf 15 g einmal täglich auf Basis der prä-dialytischen Kaliummessung nach dem LIDI angepasst werden. Die Dosis, die am Ende der Dosisanpassungsphase erreicht war, wurde über die gesamte nachfolgende 4-wöchige Evaluationsphase beibehalten. Am Ende der Dosisanpassungsphase erhielten 37 %, 43 % bzw. 19 % der Patienten Lokelma 5 g, 10 g bzw. 15 g. Der Anteil der ansprechenden Patienten wurde definiert als die Patienten, die einen prä-dialytischen Serumkaliumspiegel zwischen 4,0 und 5,0 mmol/l während mindestens 3 von 4 Dialysebehandlungen nach dem LIDI beibehielten und die keine Rescue-Therapie während der Evaluationsphase erhalten hatten. Er betrug 41 % in der Lokelma-Gruppe und 1 % in der Placebo-Gruppe ($p < 0,001$) (siehe Abbildung 3).

In post-hoc-Analysen war die Häufigkeit des Auftretens von Serumkaliumwerten zwischen 4,0 und 5,0 mmol/l nach dem LIDI während der Evaluationsphase höher in der Lokelma-Gruppe. 24 % der Patienten in der Lokelma-Gruppe waren bei allen 4 Untersuchungen innerhalb dieses Bereiches und niemand in der Placebo-Gruppe. Die post-hoc Analyse zeigte, dass der Patientenanteil, der einen Serumkaliumspiegel zwischen 3,5 und 5,5 mmol/l an mindestens 3 von 4 Dialysebehandlungen nach dem LIDI während der Evaluationsphase aufwies, 70 % in der Lokelma-Gruppe und 21 % in der Placebo-Gruppe betrug.

Bei Behandlungsende betrug der mittlere postdialytische Serumkaliumspiegel 3,6 mmol/l (Bereich 2,6–5,7 mmol/l) in der

Lokelma-Gruppe und 3,9 mmol/l (Bereich 2,2–7,3 mmol/l) in der Placebo-Gruppe. Es gab keine Unterschiede zwischen der Lokelma- und Placebo-Gruppe in Bezug auf interdialytische Gewichtszunahme (*interdialytic weight gain*, IDWG). Die IDWG wurde definiert als prä-dialytisches Gewicht minus des postdialytischen Gewichtes bei der vorhergegangenen Dialysesitzung, gemessen nach dem LIDI.

Siehe Abbildung 3 auf Seite 6

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Lokelma eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei Jungen und Mädchen ab der Geburt bis zu einem Alter von unter 18 Jahren mit Hyperkaliämie gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Natriumzirconiumcyclosilicat ist eine anorganische, nicht lösliche Substanz, die keinem

Enzymstoffwechsel unterliegt. Klinische Studien haben zudem gezeigt, dass Lokelma nicht systemisch resorbiert wird. In einer *In-vivo*-Massenbilanzstudie an Ratten wurde Natriumzirconiumcyclosilicat im Stuhl nachgewiesen, ohne dass es Anzeichen für eine systemische Resorption gab. Aufgrund der genannten Faktoren und der Nichtlöslichkeit der Substanz wurden keine *In-vivo*- oder *In-vitro*-Studien zur Untersuchung des Effekts auf Cytochrom-P450 (CYP450)-Enzyme oder Transporteraktivität durchgeführt.

Elimination

Die Ausscheidung von Natriumzirconiumcyclosilicat erfolgt über den Stuhl.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

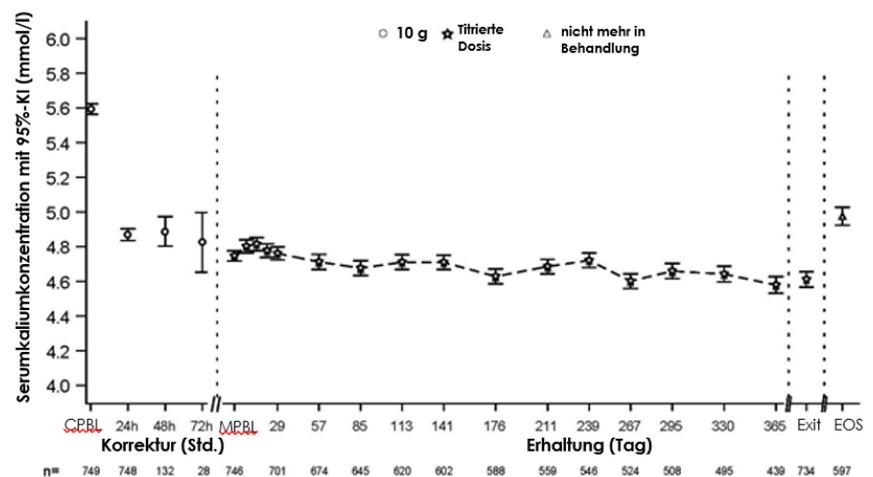
Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Tabelle 4. Korrekturphase (Studie 4): Anteil an Patienten mit Serumkaliumkonzentrationen von 3,5 bis einschließlich 5,0 mmol/l oder von 3,5 bis einschließlich 5,5 mmol/l am Studientag der Korrekturphase – ITT-Population

Korrekturphase (correction phase, CP)	Lokelma 10 g dreimal täglich (N = 749)					
	Serumkalium 3,5 bis 5,0 mmol/l, einschließlich			Serumkalium 3,5 bis 5,5 mmol/l, einschließlich		
	n/N	Anteil	95 %-KI	n/N	Anteil	95 %-KI
CP nach 24 hours	494/748	0,660	0,625; 0,694	692/748	0,925	0,904; 0,943
CP nach 48 hours	563/748	0,753	0,720; 0,783	732/748	0,979	0,965; 0,988
CP nach 72 hours/ CP zuletzt	583/748	0,779	0,748; 0,809	738/748	0,987	0,976; 0,994

Hinweis: Bei einem Patienten wurde der Wert nach der letzten Dosierung später als 1 Tag nach der letzten Dosierung ermittelt. Deshalb war der Patient für die Korrekturphasen-ITT-Population geeignet; allerdings wurde der Zeitpunkt von der Analyse ausgenommen.

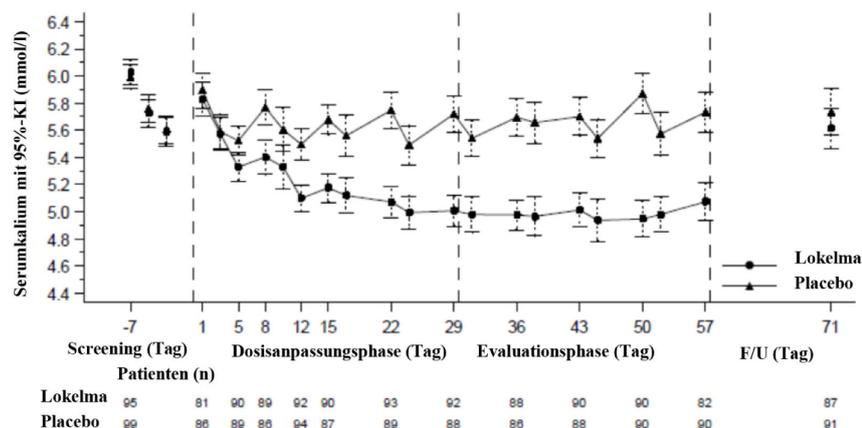
Abbildung 2: Korrektur- und Erhaltungsphasen in der 12-monatigen offenen Studie (Studie 4) – mittlere Serumkaliumkonzentration über die Zeit mit einem 95 %-KI



CPBL = Baseline Korrekturphase (Correction Phase Baseline), MPBL = Baseline bei Erhaltungsphase (Maintenance Phase Baseline)

Exit = letzter Besuch innerhalb eines Tages der letzten Dosis, EOS = Studienende (End of Study, 7 Tage +/- 1 Tag nach der letzten Dosis)

Abbildung 3: Mittlere prädialytische Serumkaliumspiegel über die Zeit bei dialysepflichtigen Patienten



F/U – follow-up period (Nachbeobachtungsphase)

Die dargestellten Fehlerbalken entsprechen den 95%-Konfidenzintervallen.

n = Anzahl Patienten mit nicht-fehlenden Kaliummessungen bei der jeweiligen Untersuchung.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Beutel aus PET/Alu/LLDPE-Laminatfolie oder PET/LDPE/Alu/EAA/LLDPE-Laminatfolie mit 5 g oder 10 g Pulver.

Packungsgrößen: 3, 28 oder 30 Beutel

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zubereitung der Suspension zum Einnehmen

Der gesamte Inhalt des Beutels sollte in ein Trinkglas mit ungefähr 45 ml Wasser gegeben und gut umgerührt werden. Die geschmacksfreie Flüssigkeit sollte getrunken werden, solange sie noch trüb ist. Das Pulver löst sich nicht auf. Wenn sich das Pulver absetzt, sollte die Flüssigkeit nochmals umgerührt und getrunken werden. Falls nötig, das Glas mit weiterem Wasser nachspülen um sicherzustellen, dass der gesamte Inhalt eingenommen wird.

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Schweden

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1173/001
EU/1/17/1173/002
EU/1/17/1173/003
EU/1/17/1173/004
EU/1/17/1173/005
EU/1/17/1173/006
EU/1/17/1173/007
EU/1/17/1173/008
EU/1/17/1173/009
EU/1/17/1173/010
EU/1/17/1173/011
EU/1/17/1173/012

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
22. März 2018

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2021

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN

Lokelma® 5 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen: 30 Beutel.
Lokelma® 10 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen: 30 Beutel.

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Für weitere Informationen zu diesen Präparaten wenden Sie sich bitte an den örtlichen Vertreter:

AstraZeneca GmbH
22876 Wedel
Telefon: 0 41 03 / 70 80
Produktanfragen: 0800 22 88 660
E-Mail: azinfo@astrazeneca.com
www.astrazeneca.de

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt