

NOUVEAU
LOKELMA[®]

cyclosilicate de zirconium sodique
en poudre pour suspension orale

RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES RELATIFS À LOKELMA[®]

TABLE DES MATIÈRES

Hyperkaliémie

LOKELMA

- Indication
- Mode d'action
- Programme d'essais cliniques

Résultats des essais cliniques

- Résultats de la phase de correction
- Correction dans l'ensemble des sous-groupes
- Résultats de la phase d'entretien
- Traitement par un iSRAA au cours de la phase d'entretien

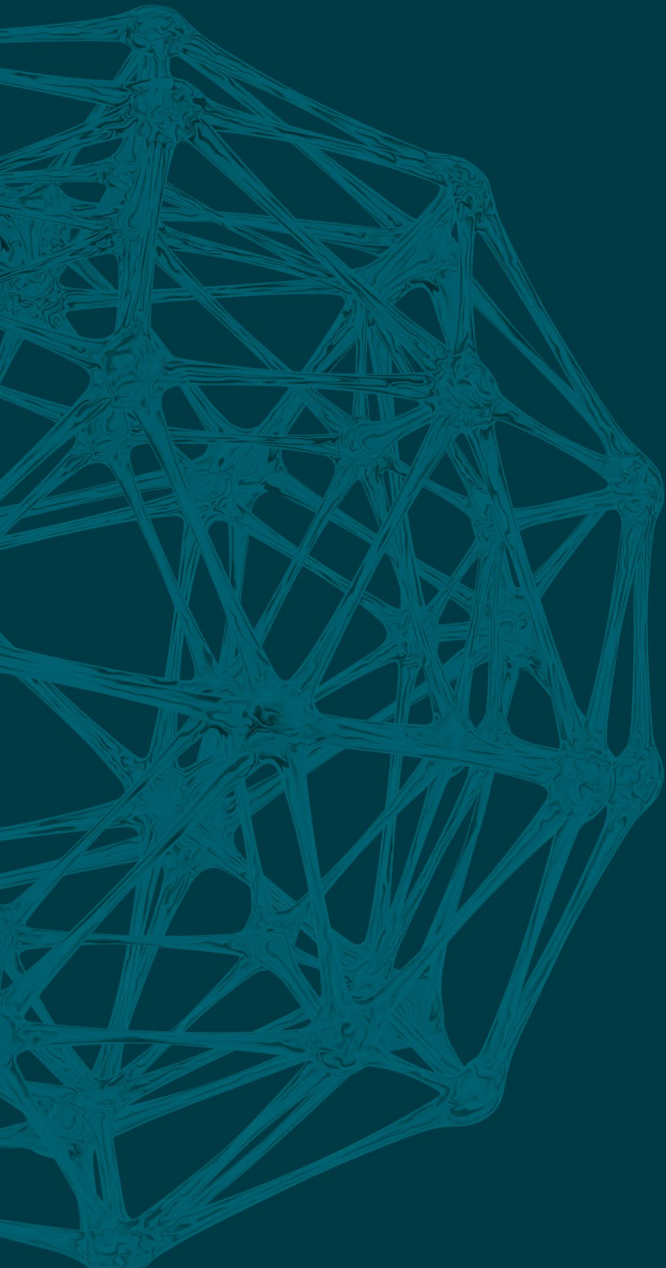
Profil d'innocuité et de tolérabilité

Posologie et administration

- Phase de correction
- Phase d'entretien
- Administration

Renseignements détaillés

LOKELMA (cyclosilicate de zirconium sodique) est indiqué pour le traitement de l'hyperkaliémie chez les patients adultes.



HYPERKALIÉMIE

HYPERKALIÉMIE

- **Peut toucher n'importe qui, mais s'observe le plus souvent chez des patients présentant des facteurs prédisposants**
- **Les facteurs prédisposants sont les suivants¹⁻⁴ :**
 - Diabète de type 2
 - Insuffisance cardiaque
 - Néphropathie chronique
 - Prise concomitante d'iSRAA*

* iSRAA = inhibiteur du système rénine-angiotensine-aldostérone

RÉFÉRENCES : 1. Kovesdy CP. Updates in hyperkalemia: Outcomes and therapeutic strategies. *Rev Endocr Metab Disord.* 2017;18(1):41-47. 2. Michel A, Martin-Perez M, et al. Risk factors for hyperkalemia in a cohort of patients with newly diagnosed heart failure: a nested case-control study in UK general practice. *European Journal of Heart Failure.* 2015;17: 205-213. 3. Weir MR, Bakris GL, et al. Patiromer in Patients with Kidney Disease and Hyperkalemia Receiving RAAS Inhibitors. *N Engl J Med.* 2015;373:211-221. 4. National Kidney Foundation. Clinical update on hyperkalemia. A chronic risk for CKD patients and a potential barrier to recommended CKD treatment. 2014. https://www.kidney.org/sites/default/files/02-10-6785_HBE_Hyperkalemia_Bulletin.pdf



LOKELMA

AstraZeneca 

 NOUVEAU
LOKELMA[®]
cyclosilicate de zirconium sodique
en poudre pour suspension orale

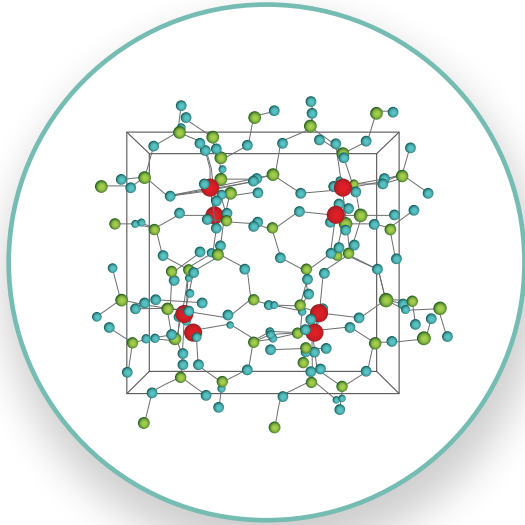
LOKELMA est indiqué pour le traitement de l'hyperkaliémie chez les patients adultes.

Enfants et adolescents (< 18 ans) :

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation chez les enfants et les adolescents n'est pas autorisée par Santé Canada.

Personnes âgées (> 65 ans) :

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



Le cyclosilicate de zirconium sodique¹

- n'est pas absorbé par voie générale
- capte préférentiellement le K^+ en échange de cations de sodium et d'hydrogène
- est hautement sélectif pour le K^+ *in vitro*, même en présence de cations divalents (tels que le Ca et le Mg)
- réduit le taux sérique de potassium en se liant au K^+ , ce qui diminue :
 - la concentration de potassium libre dans la lumière gastro-intestinale, ainsi que
 - l'absorption de potassium

La structure microporeuse uniforme de LOKELMA capte préférentiellement le potassium en échange de cations de sodium et d'hydrogène^{1,2}

Ca = calcium; K+ = potassium; Mg = magnésium

* La portée clinique est inconnue.

RÉFÉRENCES : 1. Monographie de LOKELMA®. AstraZeneca Canada Inc. Juillet 2019. 2. Stavros F, et al. Characterization of structure and function of ZS-9, a K+ selective ion trap. *PLoS ONE* 2014;9(12):https://doi.org/10.1371/journal.pone.114686:1-9. Consulté en oct. 2019.

PROGRAMME D'ESSAIS CLINIQUES PORTANT SUR LOKELMA

ZS-003

CORRECTION

Répartition aléatoire, double insu, contrôlée par placebo, groupe LOKELMA (n = 595), groupe placebo (n = 158), 48 h

ENTRETIEN

Retrait randomisé pour les sujets ayant reçu LOKELMA ou un placebo au cours de la phase de correction (LOKELMA : n = 447; placebo : n = 96), 12 j

ZS-004

CORRECTION

Un seul groupe de traitement par LOKELMA, mode ouvert, non contrôlée, 48 h (n = 258)

ENTRETIEN

Répartition aléatoire, double insu, contrôlée par placebo, 28 j
(Groupe LOKELMA : n = 152; groupe placebo : n = 85)

PROLONGATION DE ZS-004

ENTRETIEN

Mode ouvert, non contrôlée après la phase d'entretien initiale de 28 j (n = 123), durée allant jusqu'à 11 mois

ZS-005

CORRECTION

Mode ouvert, non contrôlée, LOKELMA (n = 751), 24, 48, 72 h

ENTRETIEN

Mode ouvert, non contrôlée, LOKELMA (n = 746), durée allant jusqu'à 12 mois

LÉGENDE : Correction = Phase de correction
Entretien = Phase d'entretien

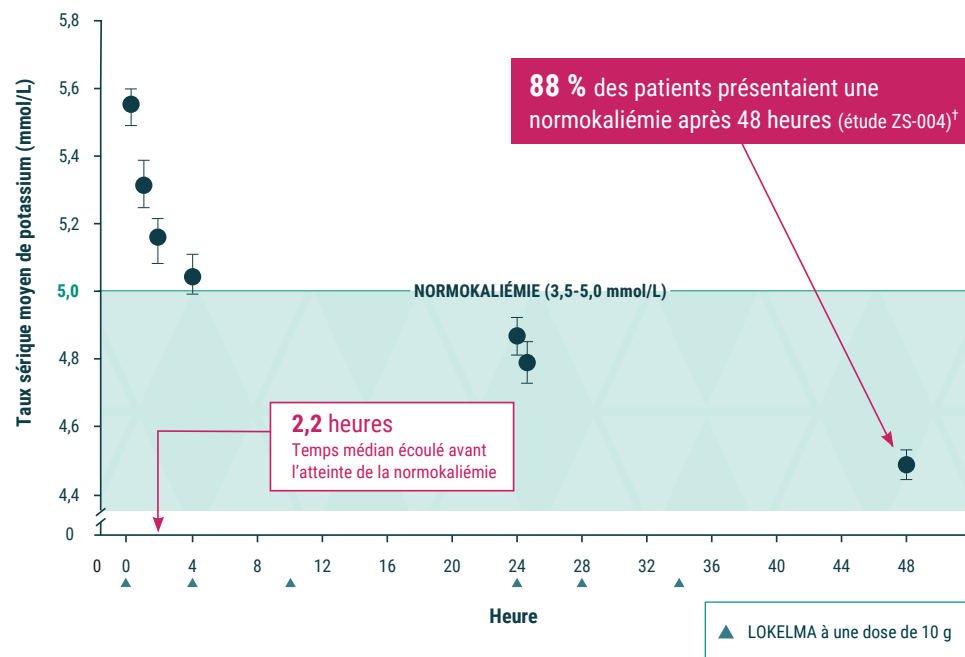


RÉSULTATS DES ESSAIS CLINIQUES PORTANT SUR LOKELMA

LOKELMA ADMINISTRÉ À RAISON DE 10 G 3 F.P.J. S'EST AVÉRÉ EFFICACE POUR ATTEINDRE UNE NORMOKALIÉMIE APRÈS 48 HEURES (ÉTUDE ZS-004)[†]

Résultats de la phase de correction

Taux sériques moyens de potassium avec LOKELMA à 10 g durant 48 heures (étude ZS-004, non contrôlée)



- Le temps médian écoulé avant l'atteinte de la normokaliémie était de 2,2 heures avec LOKELMA à 10 g 3 f.p.j. (étude ZS-004, non contrôlée)[†] (moyenne de 5,6 au départ; plage : 4,1 à 7,2 mmol/L)

D'après la monographie de LOKELMA¹.

Étude ZS-004 : Étude en mode ouvert et non contrôlée avec phase de correction de 48 heures menée auprès de 258 patients présentant une hyperkaliémie et recevant 10 g de LOKELMA 3 f.p.j. pendant 48 heures.

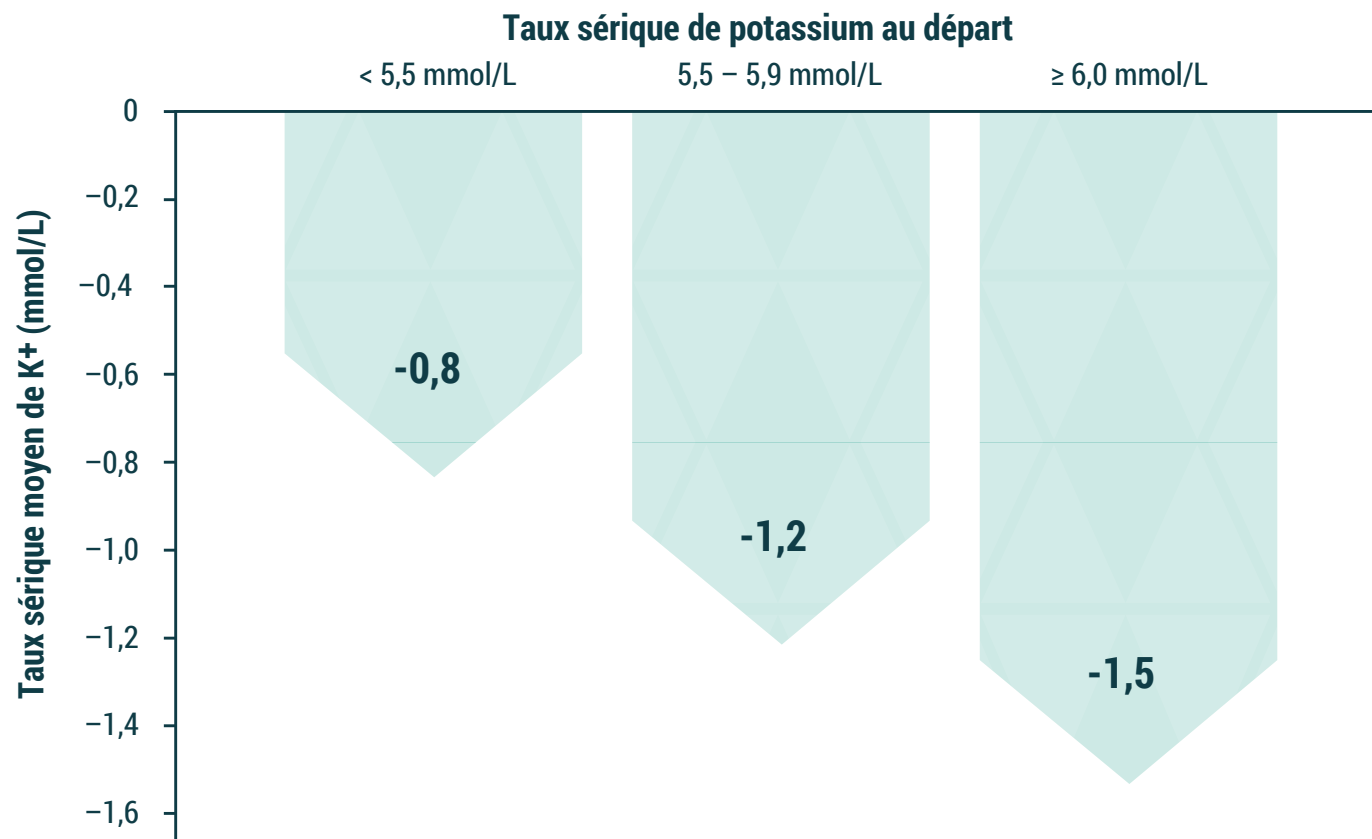
[†] Étude ZS-004 (n = 258) : Étude en mode ouvert et non contrôlée avec phase de correction de 48 heures menée auprès de patients présentant une hyperkaliémie et recevant 10 g de LOKELMA administré 3 fois par jour pendant 48 heures. Définition de la normokaliémie : taux sérique de K⁺ entre 3,5 et 5,0 mmol/L.

Des réductions des taux sériques de K⁺ ont été observées 1 heure après la première dose de 10 g (étude ZS-004, non contrôlée)[†]

LES RÉDUCTIONS DU TAUX SÉRIQUE DE POTASSIUM ÉTAIENT PLUS GRANDES CHEZ LES PATIENTS PRÉSENTANT UNE HYPERKALIÉMIE PLUS GRAVE (ZS-004)[†]

Résultats de la phase de correction

Réductions du taux sérique de potassium au départ jusqu'à 48 heures après le début de l'administration de 10 g 3 f.p.j. (ZS-004, non contrôlée)[†]



D'après la monographie de LOKELMA[®].

[†] Étude ZS-004 (n = 258) : Étude en mode ouvert et non contrôlée avec phase de correction de 48 heures menée auprès de patients présentant une hyperkaliémie et recevant 10 g de LOKELMA administré 3 fois par jour pendant 48 heures. Définition de la normokaliémie : taux sérique de K⁺ entre 3,5 et 5,0 mmol/L.

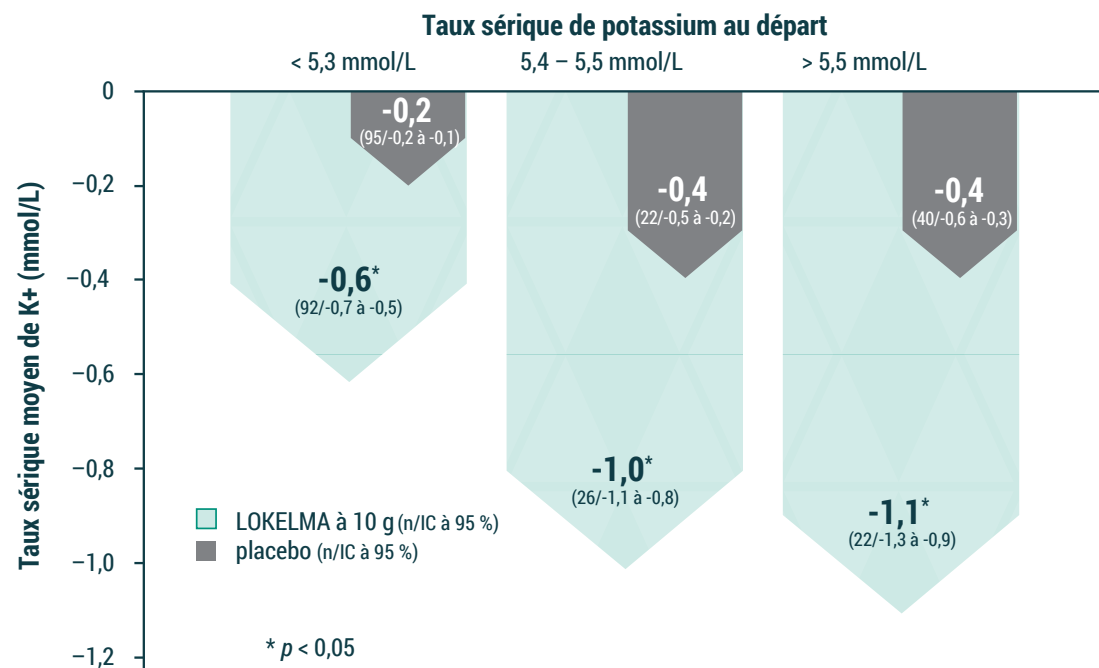
RÉFÉRENCE : 1. Monographie de LOKELMA[®]. AstraZeneca Canada Inc. Juillet 2019.

 **NOUVEAU**
LOKELMA[®]
cyclosilicate de zirconium sodique
en poudre pour suspension orale

LOKELMA À 10 G 3 F.P.J. A RÉDUIT LE TAUX SÉRIQUE DE K⁺, INDÉPENDAMMENT DU TAUX INITIAL (ÉTUDE ZS-003)*

Correction selon le taux sérique de K⁺ au départ

Réductions du taux sérique de K⁺ du départ jusqu'à 48 heures après le début de l'administration de 10 g 3 f.p.j. comparativement au placebo (étude ZS-003)†



Les patients qui avaient des taux de potassium plus élevés au départ ont obtenu une plus forte réponse à LOKELMA.

- À la fin de la période de traitement, lorsque LOKELMA n'a plus été administré, le taux sérique de K⁺ est revenu près des valeurs observées au départ.

D'après la monographie de LOKELMA®1.

* Étude ZS-003 (n = 753) : Étude à 2 phases à répartition aléatoire, à double insu et contrôlée par placebo; principal critère d'évaluation : valeurs moyennes du taux sérique de potassium. Les patients ont été répartis au hasard pour recevoir LOKELMA (1,25 g, 2,5 g, 5 g ou 10 g) ou un placebo 3 f.p.j. pendant 48 heures.

LOKELMA A ENTRAÎNÉ DES RÉDUCTIONS DU TAUX SÉRIQUE DE K⁺ CHEZ TOUS LES TYPES DE PATIENTS

Correction selon les types de patients

LOKELMA a permis de réduire les taux sériques de K⁺ et de maintenir une normokaliémie dans les études, indépendamment des facteurs suivants :

ÂGE

SEXE

RACE

AFFECTION CONCOMITANTE
(NC, IC, diabète)

PRISE CONCOMITANTE
D'iSRAA

La réduction du taux de K⁺ était constante chez les patients atteints d'une NC, d'une IC ou de diabète, ainsi que chez ceux qui prenaient un iSRAA (étude ZS-003)⁰

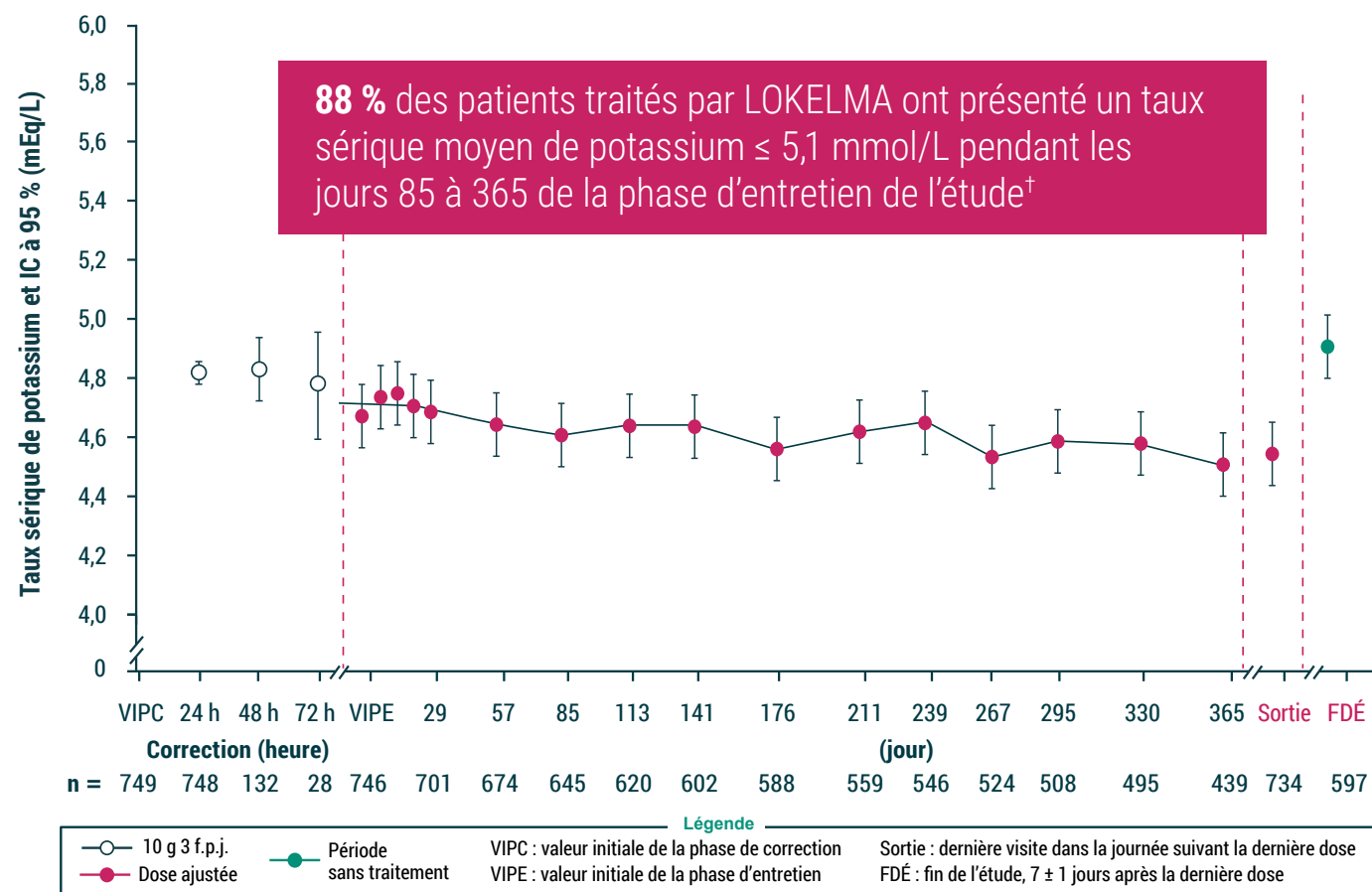
⁰ Étude ZS-005 (n = 751) : Étude en mode ouvert, à long terme (jusqu'à 12 mois), non contrôlée et à 2 phases. Phase de correction : LOKELMA a été administré à raison de 10 g 3 f.p.j. pendant 72 heures. Les patients normokaliémiques à 72 heures (n = 746) ont entrepris la phase d'entretien (jours 8-365) : LOKELMA à 5 g 1 f.p.j., dont la dose pouvait être diminuée ou augmentée par paliers de 5 g jusqu'à un minimum de 5 g tous les 2 jours ou un maximum de 15 g 1 f.p.j. (ne correspond pas à la dose recommandée), selon le schéma d'ajustement posologique.

NC = néphropathie chronique; IC = insuffisance cardiaque

DÉMONSTRATION DU MAINTIEN DE LA NORMOKALIÉMIE (JOURS 8 À 365 DE LA PHASE D'ENTRETIEN)

Résultats de la phase d'entretien

Taux sérique moyen de potassium sur 12 mois avec phases de correction et d'entretien (étude ZS-005)



- La normokaliémie a été maintenue chez **75,6 %** des patients prenant LOKELMA pendant les jours 8 à 365 de la phase d'entretien (étude ZS-005; en mode ouvert, non contrôlée)[◇]

D'après la monographie de LOKELMA^{®1}.

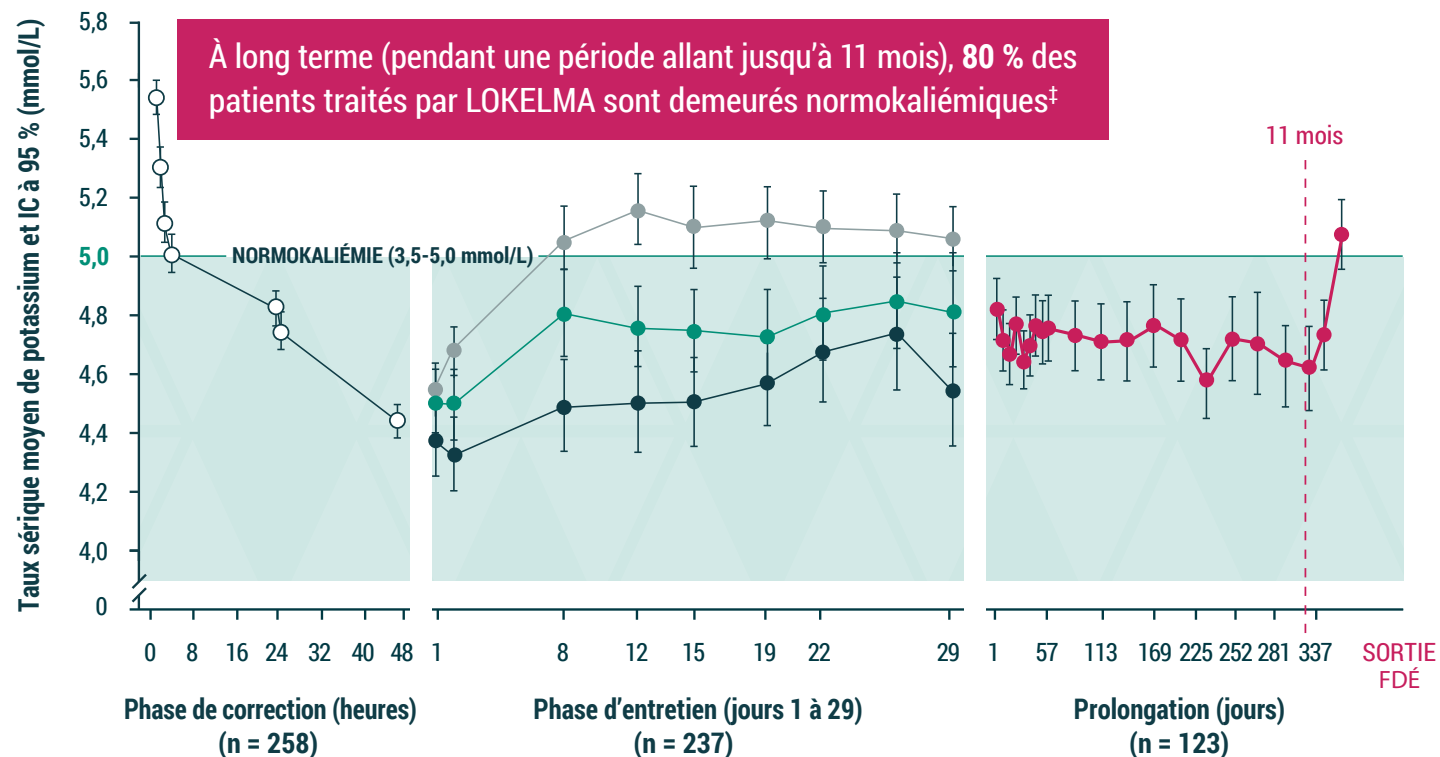
[◇] Étude ZS-005 (n = 751) : Étude en mode ouvert, à long terme (jusqu'à 12 mois), non contrôlée et à 2 phases. Phase de correction : LOKELMA a été administré à raison de 10 g 3 f.p.j. pendant 72 heures. Les patients normokaliémiques à 72 heures (n = 746) ont entrepris la phase d'entretien (jours 8-365) : LOKELMA à 5 g 1 f.p.j., dont la dose pouvait être diminuée ou augmentée par paliers de 5 g jusqu'à un minimum de 5 g tous les deux jours ou un maximum de 15 g 1 f.p.j. (ne correspond pas à la dose recommandée), selon le schéma d'ajustement posologique.

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

DÉMONSTRATION DU MAINTIEN DE LA NORMOKALIÉMIE AU COURS D'UNE ÉTUDE DE PROLONGATION EN MODE OUVERT ET NON CONTRÔLÉE (ZS-004E)[†]

Résultats de la phase d'entretien

Taux sérique moyen de potassium durant les phases de correction et d'entretien de l'étude de prolongation (ZS-004E)



- Le taux sérique moyen de potassium était de 4,66 mmol/L durant la phase de prolongation (ZS-004E)[†]

D'après la monographie de LOKELMA^{®1}.

[†] Étude ZS-004E (n = 123) : Étude de prolongation en mode ouvert, à long terme, non contrôlée. Les patients qui ont terminé la phase d'entretien de 28 jours de l'étude ZS-004 ont entrepris la phase de prolongation de 11 mois, au cours de laquelle la dose quotidienne administrée était de 5 g, 10 g ou 15 g (dose non recommandée).

[‡] Jours 8 à 337 de l'étude de prolongation en mode ouvert et non contrôlée ZS-004E.

○ 10 g 3 f.p.j.
● Placebo

● 10 g 1 f.p.j.
● 5 g 1 f.p.j.

Légende
● Dose ajustée

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

DANS LE CADRE DE L'ÉTUDE À LONG TERME (ZS-005), 70 % DES PATIENTS SUIVAIENT UN TRAITEMENT PAR UN iSRAA[†]

Traitement par un iSRAA au cours de la phase d'entretien

Durant la phase d'entretien de l'étude :

~ 89 %

des patients ont poursuivi leur traitement par un iSRAA

74 %

des patients ont été en mesure de continuer de prendre la même dose d'iSRAA

14 %

des patients qui NE PRENAIENT PAS d'iSRAA au départ ont pu commencer à en prendre pendant le traitement par LOKELMA[◇]

[†] Étude ZS-005 (n = 751) : Étude en mode ouvert, à long terme (jusqu'à 12 mois), non contrôlée et à 2 phases. Phase de correction : LOKELMA a été administré à raison de 10 g 3 f.p.j. pendant 72 heures. Les patients normokaliémiques à 72 heures (n = 746) ont entrepris la phase d'entretien (jours 8-365) : LOKELMA à 5 g 1 f.p.j., dont la dose pouvait être diminuée ou augmentée par paliers de 5 g jusqu'à un minimum de 5 g tous les deux jours ou un maximum de 15 g 1 f.p.j. (ne correspond pas à la dose recommandée), selon le schéma d'ajustement posologique.

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



PROFIL D'INNOCUITÉ ET DE TOLÉRABILITÉ DE LOKELMA

LOKELMA A ÉTÉ ÉVALUÉ CHEZ 1760 PATIENTS, DONT 507 ONT ÉTÉ EXPOSÉS PENDANT UNE PÉRIODE D'AU MOINS UN AN

Profil d'innocuité
et de tolérabilité

Effets indésirables (EI) survenus pendant les essais de courte durée :

EI survenus chez ≥ 1 % des patients dans le cadre des études zS-003 (phase d'entretien de 12 jours) et zS-004 (phase d'entretien de 28 jours)*

| | Placebo (n = 301) | LOKELMA à 5 g 1 f.p.j. (n = 110) | LOKELMA à 10 g 1 f.p.j. (n = 114) |
|---|----------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|
| Hypokaliémie [†] | 0,7 % | 0 % | 6,1 % |
| Manifestations liées à un œdème [‡] | 1,7 % | 1,8 % | 5,3 % |

D'après la monographie de LOKELMA[®]. 1 f.p.j. = une fois par jour.

* Déterminés par le commanditaire en fonction de données regroupées.

[†] Définition de l'hypokaliémie : taux sérique de K⁺ < 3,5 mmol/L.

[‡] Un patient a présenté plus d'une manifestation liée à un œdème.

RÉFÉRENCE : 1. Monographie de LOKELMA[®]. AstraZeneca Canada Inc. Juillet 2019.

 **NOUVEAU**
LOKELMA[®]
cyclosilicate de zirconium sodique
en poudre pour suspension orale

LOKELMA A ÉTÉ ÉVALUÉ CHEZ 1760 PATIENTS, DONT 507 ONT ÉTÉ EXPOSÉS PENDANT UNE PÉRIODE D'AU MOINS UN AN

Profil d'innocuité
et de tolérabilité

El survenus dans le cadre des essais à long terme sur la phase d'entretien :

El survenus chez ≥ 1 % des patients traités par LOKELMA 1 f.p.j. dans le cadre des études ZS-004E et ZS-005*

| | ZS-004E (n = 123) LOKELMA 1 f.p.j., pendant une période allant jusqu'à 11 mois | ZS-005 (n = 746) LOKELMA 1 f.p.j., pendant une période allant jusqu'à 12 mois |
|--------------------------------|--|---|
| Œdème périphérique | 1,6 % | 1,7 % |
| Allongement de l'intervalle QT | 1,6 % | 3,1 % |
| Hypomagnésémie | 1,6 % | 1,7 % |
| Spasmes musculaires | 2,4 % | |

D'après la monographie de LOKELMA^{®1}.

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

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

RÉFÉRENCE : 1. Monographie de LOKELMA[®]. AstraZeneca Canada Inc. Juillet 2019.

 **NOUVEAU**
LOKELMA[®]
cyclosilicate de zirconium sodique
en poudre pour suspension orale

PROFIL GLOBAL D'INNOCUITÉ ET DE TOLÉRABILITÉ DE LOKELMA

- Les EI le plus souvent rapportés étaient les manifestations liées à un œdème, signalées chez 5,7 % des patients

Placebo : 1,7 %

LOKELMA à 10 g : 5,3 %

LOKELMA à 5 g : 1,8 %

- Au total, 53 % des patients ont été pris en charge au moyen d'un traitement diurétique ou d'un ajustement de la dose de diurétique; les autres patients n'ont pas eu besoin de traitement
- En tout, 4,1 % des patients ont présenté une hypokaliémie ($K^+ < 3,5$ mmol/L); il n'y a eu aucun cas de $K^+ < 2,5$ mmol/L
- L'hypokaliémie s'est résorbée après un ajustement de la dose ou un arrêt du traitement par LOKELMA



POSOLOGIE ET ADMINISTRATION DE LOKELMA

Phase de correction | Prise 3 f.p.j.

3 x



/jour

10 g

pendant une période maximale de 48 heures*

- Lorsque la normokaliémie est atteinte, le traitement de la phase d'entretien doit être suivi*

Veuillez consulter la monographie du produit pour obtenir les renseignements complets sur la posologie et l'administration.

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

RÉFÉRENCE : 1. Monographie de LOKELMA®. AstraZeneca Canada Inc. Juillet 2019.

Phase d'entretien | Prise 1 f.p.j.

1 X



/jour

5 g

- Utiliser la dose minimale efficace pour prévenir la récurrence de l'hyperkaliémie*
- Ajuster la dose par paliers de 5 g (au besoin),
↑ jusqu'à 10 g 1 f.p.j. ou ↓ jusqu'à 5 g 1 fois
tous les 2 jours

Veuillez consulter la monographie du produit pour obtenir les renseignements complets sur la posologie et l'administration.

* Il faut surveiller le taux sérique de K⁺ selon la norme de pratique clinique et ajuster la dose de LOKELMA en fonction du taux sérique de K⁺ et de la valeur cible désirée.

RÉFÉRENCE : 1. Monographie de LOKELMA®. AstraZeneca Canada Inc. Juillet 2019.

RAPPELS CONCERNANT L'ADMINISTRATION DE LOKELMA¹ :

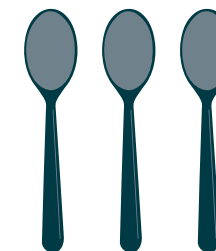
Administration

- Poudre inodore, insipide lorsque mélangée avec de l'eau²
- **Mélanger LOKELMA avec 3 cuillères à table (environ 45 mL) d'eau**
- Prendre avec ou sans aliments
- **Peut être administré en concomitance, sans intervalle entre leur administration respective, avec des médicaments par voie orale dont la biodisponibilité n'est pas dépendante du pH**
- Administrer au moins 2 heures avant ou 2 heures après la prise de médicaments par voie orale dont la biodisponibilité est dépendante du pH gastrique
- **Consulter la monographie pour obtenir des renseignements au sujet des interactions avec l'atorvastatine, les antifongiques azolés, le dabigatran, les inhibiteurs de la protéase et les inhibiteurs de la tyrosine kinase**
- Conserver à 15-30 °C (température ambiante)

* Veuillez consulter la monographie du produit pour obtenir les renseignements complets sur la posologie et l'administration.



**3 cuillères
à table d'eau**



Indications et usage clinique :

LOKELMA (cyclosilicate de zirconium sodique) est indiqué pour le traitement de l'hyperkaliémie chez les patients adultes.

Enfants et adolescents (< 18 ans) : L'indication d'utilisation chez les enfants et les adolescents n'est pas autorisée par Santé Canada.

Mises en garde et précautions pertinentes :

- Patients ayant une constipation grave, une obstruction ou occlusion des intestins, ou une anomalie postopératoire de la motilité des intestins
- Augmentation du risque d'œdème et de rétention liquidienne
- Réduction de l'apport en sodium
- Insuffisance cardiaque, insuffisance hépatique ou néphropathie concomitante
- Allongement de l'intervalle QT

- Augmentation temporaire du pH gastrique, ce qui modifie la solubilité et l'absorption des médicaments concomitants dont la biodisponibilité est dépendante du pH
- Le taux sérique de potassium doit être surveillé lorsque cela est indiqué sur le plan clinique
- Hypokaliémie
- Réduction du taux sérique d'aldostérone et hausse du taux sérique de bicarbonate
- Aucune donnée concernant la fertilité chez l'humain
- Aucune étude clinique n'a été menée chez des femmes enceintes ou qui allaitent

Les études sur la reproduction animale n'ont pas indiqué d'effet nocif direct sur la grossesse, le développement fœtal, la parturition ou le développement postnatal. Étant donné que les études sur les animaux ne reflètent pas toujours la réponse chez l'humain, LOKELMA ne doit être utilisé pendant la grossesse que si les bienfaits escomptés l'emportent sur les risques. LOKELMA n'est pas absorbé par voie générale et ne devrait pas être excrété dans le lait maternel.

Pour de plus amples renseignements :

Veillez consulter la monographie à https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00052602.PDF pour obtenir des renseignements importants concernant les effets indésirables, les interactions médicamenteuses et la posologie qui ne figurent pas dans le présent document. Vous pouvez aussi obtenir la monographie du produit en appelant AstraZeneca Canada Inc. au 1-800-461-3787 (FRANÇAIS) ou au 1-800-668-6000 (ANGLAIS).

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

Le logo d'AstraZeneca est une marque déposée du groupe AstraZeneca.

© AstraZeneca Canada Inc. 2020

www.astrazeneca.ca/fr

