AstraZeneca

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

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 „Natriumzirconiumcyclosilicat“ 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

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 (siehe Abschnitt 4.4).

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 Nierenfunktion
Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion, die keine chronische Hämodialyse erhalten, ist keine Dosisanpassung erforderlich.

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 auf- oder abtitriert 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).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
Es ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion erforderlich.

Ältere Patienten
Für diese Patientenpopulation werden keine besonderen Dosierungs- und Anwendungsrichtlinien empfohlen.

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.

Der gesamte Inhalt des Beutels/der Beutel sollte in ein Trinkglas mit ungefähr 45 ml Wasser gegeben und gut umgerührt werden. Die geschmacklose 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.

Die Suspension kann unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

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 Arzneimitteln, 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.

Die Häufigkeit der Überwachung ist von einer Vielzahl von Faktoren abhängig, darunter andere Arzneimittel, Progression einer chronischen Nierenerkrankung und ernährungsbedingte Kaliumaufnahme.

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.

Verschlechterung einer bereits bestehenden Herzinsuffizienz

Patienten mit einer bereits bestehenden Herzinsuffizienz, insbesondere solche, bei denen eine erhöhte Natriumaufnahme zu einer Volumenüberladung und Dekompensation führen könnte, sollten auf Anzeichen einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz überwacht werden. Dazu können zunehmende Dyspnoe, Ödeme und eine schnelle Gewichtszunahme gehören, die gemäß der klinischen Standardpraxis behandelt werden sollten (siehe Abschnitt 4.8).

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

Natriumzirconiumcyclosilicat 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. Da intestinale Perforation bei Kaliumbindern, einschließlich Lokelma, 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/-kochsalzarmer) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wirkungen anderer Arzneimittel auf Natriumzirconiumcyclosilicat

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

In einer anderen Arzneimittel-Wechselwirkungsstudie an gesunden Probanden führte die gleichzeitige Anwendung von 15 g Lokelma und 5 mg Tacrolimus zu einer Verringerung der AUC und C_{max} von Tacrolimus um 37 % bzw. 29 %. Daher sollte Tacrolimus mindestens 2 Stunden vor oder nach Lokelma eingenommen werden. In derselben Studie ließ die gleichzeitige Anwendung von Lokelma und Cyclosporin keine klinisch bedeutsame Wechselwirkung erkennen.

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 systemisch 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

Es liegen keine Humandaten bezüglich der Auswirkung von Natriumzirconiumcyclosilicat auf die Fertilität vor. Bei Ratten wurde bei der Behandlung mit Natriumzirconiumcyclosilicat keine Auswirkung auf die Fertilität 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 %).

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 %), Übelkeit (1,6 %), Diarrhö (0,9 %), abdominaler Schmerz/Distension (0,5 %) 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 nachgewiesen werden.

In klinischen Studien, die in Ländern mit überwiegend asiatischer Population durchgeführt wurden, trat bei nicht-dialysepflichtigen Patienten, die Lokelma erhielten, Obstipation mit einer geschätzten Häufigkeit von 8,9 % auf; und wurde durch eine Dosisanpassung oder durch das Absetzen der Behandlung behoben.

In einer gepoolten Analyse von drei placebokontrollierten klinischen Studien mit Lokelma bei nicht-dialysepflichtigen Patienten kam es bei einigen Patienten mit einer bereits bestehenden Herzinsuffizienz zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz, die mit einer Häufigkeit von 13,6 % (30/220) unter Lokelma und von 5,7 % (12/209) unter Placebo auftrat. Die meisten Fälle wurden mit entsprechender klinischer Behandlung behoben, ohne dass Lokelma abgesetzt wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Das Sicherheitsprofil von Lokelma wurde in klinischen Studien an 1760 Patienten untersucht, wobei 507 Patienten ein Jahr lang exponiert waren.

Die in kontrollierten Studien und Berichten nach Markteinführung festgestellten Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 dargestellt. Die unten aufgeführten Nebenwirkungen sind nach Häufigkeit und Systemorganklasse (*system organ class*, SOC) klassifiziert. Bei den Häufigkeitsangaben der Nebenwirkungen wird folgende Konvention zugrunde gelegt: Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100), selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000), sehr selten (< 1/10 000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 1

Tabelle 1. Liste der Nebenwirkungen in klinischen Studien und Berichten nach Markteinführung

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hypokaliämie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Obstipation
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Ereignisse im Zusammenhang mit Ödemen
Herzerkrankungen	Verschlechterung einer bereits bestehenden Herzinsuffizienz	

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 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 beobachtet, 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.

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 nationale 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: Alle übrigen therapeutischen Mittel; 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. Natriumzirconiumcyclosilicat 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 geringen 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 1760 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 auf Seite 4

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 auf Seite 4

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

		Lokelma-Dosis (dreimal täglich)			
	Placebo	**1,25 g**	**2,5 g**	**5 g**	**10 g**
N	158	154	141	157	143
Kalium im Serum bei *Baseline*, 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

	Behandlung in der Erhaltungsphase (einmal täglich)				
	Placebo		**Lokelma**		**p-Wert gegenüber Placebo**
Lokelma-Dosis in der Korrekturphase	**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

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

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 Erhaltungsphase 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 Erhaltungsphase 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 beschrieben titriert werden.

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

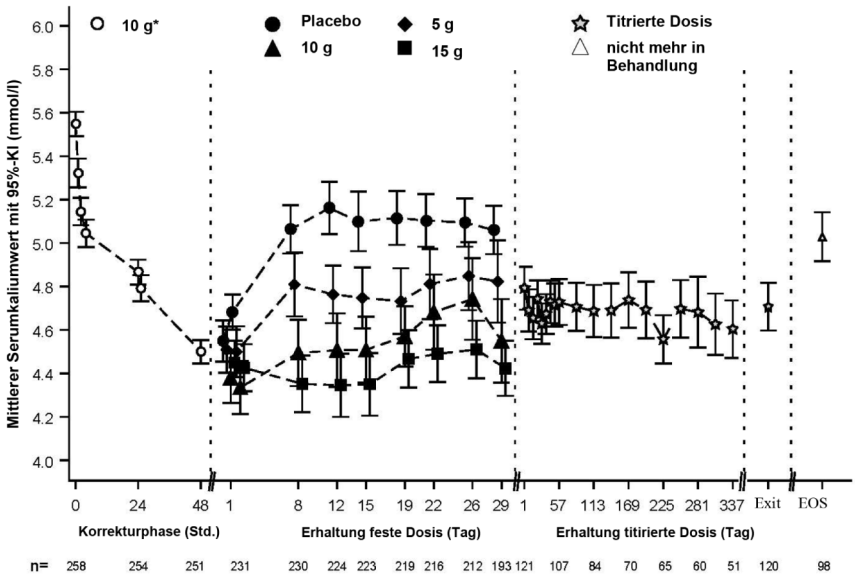
Siehe Abbildung 1

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 m^2 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

Abbildung 1. Korrektur- und Erhaltungsphase (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

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 Erhaltungsphase der Studie aufgenommen. In der Erhaltungsphase 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. Einhundertsechsundzwanzig 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

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

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 Std.	494/748	0,660	0,625; 0,694	692/748	0,925	0,904; 0,943
CP nach 48 Std.	563/748	0,753	0,720; 0,783	732/748	0,979	0,965; 0,988
CP nach 72 Std. 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 veranschaulicht die mittlere Serumkaliumkonzentration während der Korrektur- und Erhaltungsphase der Studie.

Siehe Abbildung 2

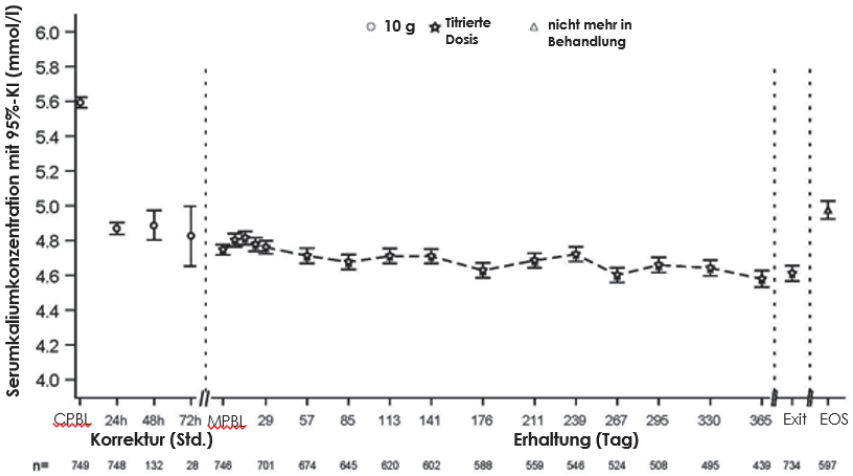
Studie 5

Eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte 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 prädialytische Hyperkaliämie hatten. Bei der Randomisierung betrugen 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 prädialytischen 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 prädialytischen 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 prädialytischen 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 auf Seite 6).

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

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*)

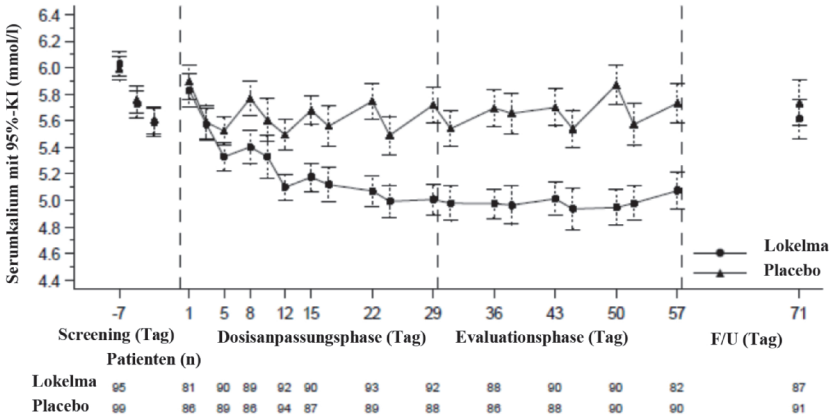
Exit = letzter Besuch innerhalb eines Tages der letzten Dosis, EOS = Studienende (*End of Study*, 7 Tage +/– 1 Tag nach der letzten Dosis)

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 prädialytisches Gewicht minus des postdialytischen Gewichtes bei der vorhergegangenen Dialysesitzung, gemessen nach dem LIDI.

Siehe Abbildung 3

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.

Studie 6 – PRIORITIZE HF

Es handelte sich um eine randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studie, in der untersucht werden sollte, ob ein Behandlungsschema mit Lokelma bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Hyperkaliämie oder mit einem hohen Risiko für die Entwicklung einer Hyperkaliämie eine Auftitration der Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Inhibitoren (RAASi)-Therapien auf die Zieldosis nach 3 Monaten im Vergleich zu Placebo ermöglicht. Der primäre Endpunkt der Studie war der Anteil der Patienten in den folgenden 4 Kategorien nach Monat 3: keine Angiotensin-Converting-Enzym-Inhibitoren (ACEi)/Angiotensin-Rezeptor-Blocker (ARB)/Angiotensin-Rezeptor-Blocker/Neprilysin-Inhibitoren (ARNI) oder unterhalb der Zieldosis sowie kein Mineralocorticoid-Rezeptor-Antagonist (MRA); ACEi/ARB/ARNI auf Zieldosis und kein MRA; MRA unterhalb der Zieldosis; MRA auf Zieldosis.

Patienten mit Herzinsuffizienz der *New York Heart Association* (NYHA)-Klasse II – IV, einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) ≤ 40 %, einer geschätzten glomerulären Filtrationsrate (*estimated glomerular filtration rate*, eGFR) 20 – 59 ml/min/1,73 m^2 und einem Serumkaliumspiegel 4,0 – 5,5 mmol/l wurden randomisiert und erhielten Lokelma oder Placebo (1:1) über 3 Monate. Eine Auftitration der RAASi auf die in den Leitlinien empfohlenen Dosen wurde unterstützt, aber nicht vorgeschrieben, und die Dosistitrationen von Lokelma oder Placebo wurden parallel durchgeführt, um eine Hyperkaliämie zu verhindern.

Die Studie wurde während der Covid-19-Pandemie vorzeitig abgebrochen aufgrund von Schwierigkeiten bei der Rekrutierung und der Gewährleistung einer angemessenen Sicherheitsüberwachung, als die Patienten nicht in der Lage waren, an den Studien- und Laborkontrollvisiten teilzunehmen. Dies führte dazu, dass 182 Patienten randomisiert wurden, statt der geplanten 280 Patienten. Die vorzeitige Beendigung der Studie lässt keine eindeutigen Schlussfolgerungen zu den primären und weiteren Wirksamkeitsmaßen zu.

Studie 7 – REALIZE-K

Es handelte sich um eine prospektive, doppelblinde Phase-4-Studie mit randomisierter Absetzphase, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Lokelma bei der Optimierung der MRA-Therapie bei Patienten mit Herzinsuffizienz und einer reduzierten Ejektionsfraktion untersucht werden sollte. Der primäre Endpunkt war das Erreichen eines optimalen Ansprechens, definiert als Kombination aus Serumkalium im Normbereich (3,5 – 5,0 mmol/l), einer Spironolactondosis von ≥ 25 mg/Tag und ohne die Notwendigkeit einer Notfalltherapie bei Hyperkaliämie.
In die Studie eingeschlossen wurden Erwachsene mit einer seit ≥ 3 Monaten andauernden, gesicherten Herzinsuffizienz, einer LVEF ≤ 40 % und NYHA-Klasse II – IV Symptomatik, die seit ≥ 4 Wochen mit einem ACEi/ARB/ARNI und einem beta-adrenergen Rezeptorblocker (sofern nicht kontraindiziert) in stabiler Dosis behandelt wurden. Die Teilnahme war für Patienten erlaubt, die nicht mit einem MRA behandelt wurden, sowie für jene, die Spironolacton oder Eplerenon < 25 mg einmal täglich erhielten.

Nach dem Screening durchliefen die Patienten eine offene Run-in-Phase mit zwei Kohorten. Kohorte 1 umfasste Patienten mit Nachweis einer bestehenden Hyperkaliämie (definiert als Serumkalium 5,1 – 5,9 mmol/l) und einer eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m^2. Die Patienten in dieser Kohorte erhielten Lokelma, um den Kaliumspiegel in den Normbereich zu korrigieren, woraufhin Spironolacton gemäß Protokoll initiiert oder auftitriert wurde. Kohorte 2 umfasste Patienten mit hohem Hyperkaliämierisiko (definiert als entweder eine Vorgeschichte von Serumkalium > 5,0 mmol/l innerhalb der vorangegangenen 36 Monate und eine eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m^2 ODER Serumkalium 4,5 – 5,0 mmol/l bei einer eGFR 30 – 60 ml/min/1,73 m^2 ODER Serumkalium 4,5 – 5,0 mmol/l und Alter > 75 Jahre). Bei diesen Patienten wurde Spironolacton initiiert oder auf die Zieldosis auftitriert; diejenigen, die eine Hyperkaliämie entwickelten, erhielten Lokelma, um den Kaliumspiegel auf den Normbereich zu korrigieren, während diejenigen, die nicht innerhalb von 4 Wochen hyperkaliämisch wurden, aus der Studie ausgeschlossen wurden.

In dieser Studie führte die Einnahme von Lokelma im Vergleich zu Placebo zu einem häufigeren Erreichen des optimalen Ansprechens in Bezug auf den primären Endpunkt (OR 4,45 [95 %-KI 2,89 – 6,86], p < 0,001, geschätzter Prozentsatz 71 % vs. 36 %). Diese Ergebnisse waren auch dann konsistent, wenn Patienten, die bei der Randomisierung 15 g Lokelma erhielten, aus der Analyse ausgeschlossen wurden. Lokelma verbesserte außerdem die sekundären Endpunkte im Vergleich zu Placebo: das Erreichen einer Normokaliämie unter der randomisierten Spironolactondosis und ohne Notfalltherapie bei Hyperkaliämie (HK) (OR 4,58 [95 %-KI 2,78 – 7,55], p < 0,001, geschätzter Prozentsatz 58 % vs. 23 %); das Erreichen einer Spironolactondosis von ≥ 25 mg/Tag (OR 4,33 [95 %-KI 2,50 – 7,52], p < 0,001; geschätzter Prozentsatz 81 % vs. 50 %); die Zeit bis zur ersten HK-Episode (Serumkalium > 5,0 mmol/l) (HR 0,51 [95 %-KI 0,37 – 0,71], p < 0,001); sowie die Zeit bis zur ersten Dosisreduktion oder zum Absetzen von Spironolacton aufgrund von HK (HR 0,37 [95 %-KI 0,17 – 0,73], p = 0,006).

Studie 8 – STABILIZE-CKD

Es handelte sich um eine doppelblinde, in parallelen Gruppen durchgeführte, placebokontrollierte Phase-3-Studie mit randomisierter Absetzphase, in der untersucht werden sollte, ob Lokelma als Ergänzung zu einer ACEi/ARB-Therapie, im Vergleich zu Placebo das Fortschreiten einer chronischen Nierenerkrankung (*chronic kidney disease*, CKD) bei Patienten mit Hyperkaliämie oder einem Risiko für Hyperkaliämie über die Zeit verlangsamt. Die ko-primären Endpunkte waren die eGFR-Gesamtsteigung (von der Randomisierung bis zum Ende der Behandlung) und die chronische eGFR-Steigung (von Woche 12 nach der Randomisierung bis zum Ende der Behandlung).

In die Studie eingeschlossen wurden Patienten mit einer eGFR 25 – 59 ml/min/1,73 m^2, einem Urin-Albumin-Kreatinin-Verhältnis (*urine albumin-to-creatinine ratio*, uACR) 200 – 5000 mg/g und einer Hyperkaliämie

(Serumkalium [sK+] > 5,0 bis ≤ 6,5 mmol/l) unter ausreichender/eingeschränkter ACEi/ARB-Therapie oder einer Normokaliämie unter eingeschränkter ACEi/ARB-Therapie. Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz der NYHA-Klasse III bis IV zum Zeitpunkt des Screenings oder mit schwerer oder symptomatischer Herzinsuffizienz in der Vorgeschichte wurden von der Studie ausgeschlossen.

Die Studie umfasste eine Screening-Phase, eine Einleitungsphase (mit bis zu 72 Stunden offen an die Patienten verabreichtem Lokelma, um eine Normokaliämie aufrechtzuerhalten oder zu erreichen), eine 3-monatige Run-in-Phase (bei der erwartet wurde, dass Lisinopril oder Valsartan unter offenem Kaliummanagement mit Lokelma auf die maximal verträgliche Dosis auftitriert wird), eine ursprünglich geplante 24-monatige randomisierte, verblindete Erhaltungsphase (1:1 verblindetes Lokelma oder entsprechendes Placebo, und sowohl Lisinopril oder Valsartan als auch Lokelma/Placebo wurden titriert und in Bezug auf Wirksamkeits- und Sicherheitsbewertungen überwacht) sowie eine Nachuntersuchung.

Die Studie wurde aufgrund von Schwierigkeiten bei der Rekrutierung vorzeitig beendet, was zu einer reduzierten Stichprobengröße von 760 randomisierten Patienten gegenüber den geplanten 1360 Patienten und zu einer verkürzten Nachbeobachtungszeit nach Randomisierung führte (Median ~ 8 – 9 Monate gegenüber den geplanten 24 Monaten). Dies schließt jegliche Schlussfolgerungen hinsichtlich der eGFR-Steigung und harter renaler Endpunkte aus.

In einer gepoolten Analyse placebokontrollierter klinischer Studien mit Lokelma bei nichtdialysepflichtigen Patienten (PRIORITIZE-HF, REALIZE-K, STABILIZE-CKD) kam es bei mehr Patienten mit bereits bestehender Herzinsuffizienz unter Lokelma zu einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz im Vergleich zu denjenigen unter Placebo (siehe Abschnitt 4.8).

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Lokelma eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung der 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.

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 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

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/1/17/1173/007
EU/1/17/1173/009
EU/1/17/1173/010
EU/1/17/1173/012

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
22. März 2018
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 15. Februar 2023

10. STAND DER INFORMATION

Juli 2025

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://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
Friesenweg 26
22763 Hamburg
Tel.: +49 40 809034100
Produktanfragen: 0800 22 88 660
E-Mail: azinfo@astrazeneca.com
www.astrazeneca.de

Rote Liste Service GmbH
www.fachinfo.de
Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt