



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-10411608-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2022-10411608-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada LOKELMA / SODIO ZIRCONIO CICLOSILICATO, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL / SODIO ZIRCONIO CICLOSILICATO 5 g y 10 g; aprobada por Certificado N° 59.363.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorias.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma ASTRAZENECA S.A. propietaria de la Especialidad Medicinal denominada LOKELMA / SODIO ZIRCONIO CICLOSILICATO, Forma farmacéutica y concentración: POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL / SODIO ZIRCONIO CICLOSILICATO 5 g y 10 g; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2022-88620685-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2022-88619299-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 59.363, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente EX-2022-10411608-APN-DGA#ANMAT

Js

rl

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2022.09.08 23:11:21 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.09.08 23:11:27 -03:00

**PROYECTO DE PROSPECTO
(Prospecto para prescribir)**

Lokelma®
Sodio zirconio ciclosilicato 5 mg
Sodio zirconio ciclosilicato 10 mg

Polvo para suspensión oral

Venta bajo receta

Industria Estadounidense

COMPOSICIÓN:

Cada sobre de **Lokelma®** 5 mg polvo para suspensión oral contiene:
Sodio zirconio ciclosilicato.

Cada sobre de **Lokelma®** 10 mg polvo para suspensión oral contiene:
Sodio zirconio ciclosilicato

Polvo suelto blanco, prácticamente libre de residuos y partículas.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Lokelma® es un fijador de potasio, que está indicado para el tratamiento de la hiperpotasemia en adultos.

Limitación del uso

Lokelma® no se debe utilizar como tratamiento de emergencia para la hiperpotasemia potencialmente fatal por el comienzo tardío de su acción (véase Farmacología y Estudios clínicos).

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos para el tratamiento de la hipercalemia y la hiperfosfatemia.
Código ATC: V03AE10

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

DESCRIPCIÓN

Lokelma® es un polvo para suspensión oral. El ingrediente activo de **Lokelma®** es sodio zirconio ciclosilicato, un fijador de potasio. El sodio zirconio ciclosilicato es un silicato de zirconio no absorbido que intercambia potasio por hidrógeno y sodio de manera preferencial. **Lokelma®** es un polvo blanco de flujo libre, inodoro e insoluble para suspensión oral. El tamaño medio de sus partículas es de 20 µm e incluye no más de 3% de partículas con un diámetro menor de 3 µm. Cada 5 g de sodio zirconio ciclosilicato contienen 400 mg de sodio.

La fórmula química del sodio zirconio ciclosilicato es $\text{Na}\sim 1.5\text{H}\sim 0.5\text{ZrSi}_3\text{O}_9\cdot 2\text{-}3\text{H}_2\text{O}$.

Farmacología clínica:**Mecanismo de acción**

Lokelma[®] (sodio zirconio ciclosilicato) es un silicato de zirconio no absorbido que captura potasio de manera preferencial y lo intercambia por hidrógeno y sodio. In vitro, **Lokelma**[®] tiene elevada afinidad por los iones de potasio, incluso en presencia de otros cationes como calcio y magnesio. **Lokelma**[®] aumenta la excreción fecal de potasio mediante la captura de potasio en la luz del tracto gastrointestinal. La captura de potasio disminuye la concentración de potasio libre en la luz gastrointestinal, con lo que disminuyen los niveles séricos de potasio.

Propiedades farmacodinámicas:

En un estudio en sujetos adultos sanos, **Lokelma**[®] administrado en dosis de 5 g o 10 g una vez por día durante cuatro días produjo un aumento dependiente de la dosis de la excreción fecal de potasio. También se observaron descensos dosis dependiente en la excreción urinaria de potasio y del potasio sérico.

En pacientes con hiperpotasemia tratados con **Lokelma**[®] 10 g tres veces por día hasta por 48 horas, se observaron disminuciones del potasio sérico una hora después del comienzo del tratamiento; las concentraciones séricas de potasio continuaron disminuyendo durante las 48 horas del período de tratamiento (véase Estudios clínicos). En pacientes que no continuaron con **Lokelma**[®], los niveles de potasio aumentaron. Los pacientes con niveles iniciales de potasio más elevados o que recibieron una dosis más elevada tuvieron mayores disminuciones del potasio sérico.

Lokelma[®] produce un pequeño aumento dependiente de la dosis de las concentraciones séricas de bicarbonato (1,1 mmol/l con 5 g una vez por día, 2,3 mmol/l a 10 g una vez por día y 2,6 mmol/l a 15 g una vez por día en comparación con una media de aumento de 0,6 mmol/l en pacientes tratados con placebo). No es clara la significación clínica de este hallazgo.

Propiedades farmacocinéticas

Lokelma[®] es un compuesto inorgánico, insoluble que no está sujeto al metabolismo enzimático. En un estudio clínico en pacientes con hiperpotasemia en quienes se midieron las concentraciones de zirconio en la sangre y en la orina, las concentraciones de zirconio fueron similares en pacientes tratados y no tratados (es decir, indetectables o cercanas al límite inferior de cuantificación de la prueba). Un estudio de equilibrio de masa in vivo en ratas demostró que **Lokelma**[®] se recuperó en las heces sin evidencias de absorción sistémica.

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:**Posología**

- La dosis inicial recomendada es de 10 g administrados tres veces por día hasta por 48 horas. Administre **Lokelma**[®] por vía oral como suspensión en agua.

Para continuar el tratamiento la dosis recomendada es de 10 g una vez por día. Controlar el potasio sérico y ajustar la dosis de **Lokelma**[®] según el nivel sérico de potasio y el rango objetivo deseado. Durante el tratamiento de mantenimiento, realizar ajustes crecientes en incrementos de 5 g, según el nivel sérico de potasio, a intervalos semanales o mayores. Disminuir la dosis de **Lokelma**[®] o discontinuarla si el potasio sérico se encuentra por debajo del rango deseado. El rango de dosis de mantenimiento recomendado es desde 5 g en días alternos hasta 15 g diarios.

Ajuste de la dosis para pacientes en hemodiálisis crónica

Para pacientes en hemodiálisis crónica, administrar **Lokelma**[®] solamente en los días sin diálisis. La dosis inicial recomendada es 5 g una vez por día en los días sin diálisis.

Considere una dosis inicial de 10 g una vez por día en los días sin diálisis en pacientes con potasio sérico mayor de 6,5 mEq/l. Controlar el potasio sérico y ajustar la dosis de **Lokelma**[®] según el valor de potasio sérico previo a la diálisis después del intervalo entre diálisis prolongado y el rango objetivo deseado.

Durante el inicio y después de un ajuste de la dosis, evaluar el potasio sérico al cabo de una semana. El rango de dosis de mantenimiento recomendado es de 5 g a 15 g una vez por día en los días sin diálisis.

Discontinuar o disminuir la dosis de **Lokelma**[®] si:

- El potasio sérico disminuye por debajo del rango deseado sobre la base del valor previo a la diálisis después de un intervalo entre diálisis prolongado o
- El paciente presenta hipopotasemia clínicamente significativa.

Reconstitución y administración

En general, otros medicamentos para administración oral se deben tomar al menos 2 horas antes o 2 horas después de **Lokelma**[®] (véase Interacciones medicamentosas).

Indicar a los pacientes que vacíen el contenido completo del sobre en un vaso que contenga aproximadamente 3 cucharadas soperas de agua o más si se desea. Mezclar bien y beber de inmediato. Si persiste polvo en el vaso, agregar agua, mezclar y beber de inmediato. Repetir hasta que no quede polvo para asegurar que se ha tomado la dosis completa.

CONTRAINDICACIONES:

Ninguna.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

- Eventos adversos gastrointestinales en pacientes con trastornos de la motilidad.
- Edema.
- Hipopotasemia en pacientes en hemodiálisis
- Pruebas de diagnóstico

Eventos adversos gastrointestinales en pacientes con trastornos de la motilidad

Se debe evitar el uso de **Lokelma**[®] en pacientes con estreñimiento severo, obstrucción o impactación intestinal, incluyendo trastornos postoperatorios de la motilidad intestinal anormales, porque no se ha estudiado **Lokelma**[®] en pacientes con estas afecciones y podría ser inefectivo y agravar las afecciones gastrointestinales.

Edema

Cada dosis de 5 g de **Lokelma**[®] contiene aproximadamente 400 mg de sodio, pero se desconoce la magnitud de la absorción por el paciente. En estudios clínicos de **Lokelma**[®] en pacientes que no se encontraban en diálisis se observó edema, generalmente de leve a moderado y con mayor frecuencia, en pacientes tratados con 15 g una vez por día. Se deben controlar los signos clínicos de edema, particularmente en pacientes que deben limitar su ingesta de sodio o que son propensos a presentar sobrecarga de líquidos (por ejemplo, con insuficiencia cardíaca o enfermedad renal). Se debe aconsejar a los pacientes que ajusten su ingesta dietética de sodio, si

corresponde. Aumentar la dosis de diuréticos según sea necesario (véase Reacciones adversas).

En un estudio clínico de **Lokelma**[®] en pacientes en hemodiálisis crónica en el cual la mayoría de los pacientes fueron tratados con dosis de 5 a 10 g una vez por día en los días sin diálisis, no se observaron diferencias en la media de cambio con respecto a la evaluación basal en el aumento de peso entre diálisis (una medición de la retención de líquidos) entre los grupos tratados con **Lokelma**[®] y con placebo.

Hipopotasemia en pacientes en hemodiálisis

Los pacientes en hemodiálisis pueden ser propensos a presentar afecciones agudas que pueden aumentar el riesgo de hipopotasemia durante el tratamiento con **Lokelma**[®] (por ejemplo, enfermedades asociadas con disminución de la ingesta oral, diarrea). Se debe considerar el ajuste de la dosis de **Lokelma**[®] según los niveles de potasio en estos contextos.

Pruebas de diagnóstico

Lokelma[®] presenta propiedades de radiopacidad y, por lo tanto, pueda dar la apariencia típica de un agente de imagen durante procedimientos radiológicos abdominales

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

Lokelma[®] puede aumentar transitoriamente el pH gástrico. En consecuencia, **Lokelma**[®] puede modificar la absorción de fármacos administrados en forma concomitante con solubilidad dependiente del pH y potencialmente podría dar lugar a alteración de la eficacia o seguridad de estos fármacos cuando se toman cerca de la hora de administración de **Lokelma**[®]. En general, otros medicamentos para administración oral se deben administrar por lo menos 2 horas antes o 2 horas después de **Lokelma**[®] (véase Posología y Administración) y Farmacología clínica).

No se espera que **LOKELMA** influya en la exposición sistémica de fármacos que no exhiben solubilidad dependiente del pH, por lo que no se necesita un espaciamiento si se ha determinado que la medicación concomitante no tiene solubilidad dependiente del pH.

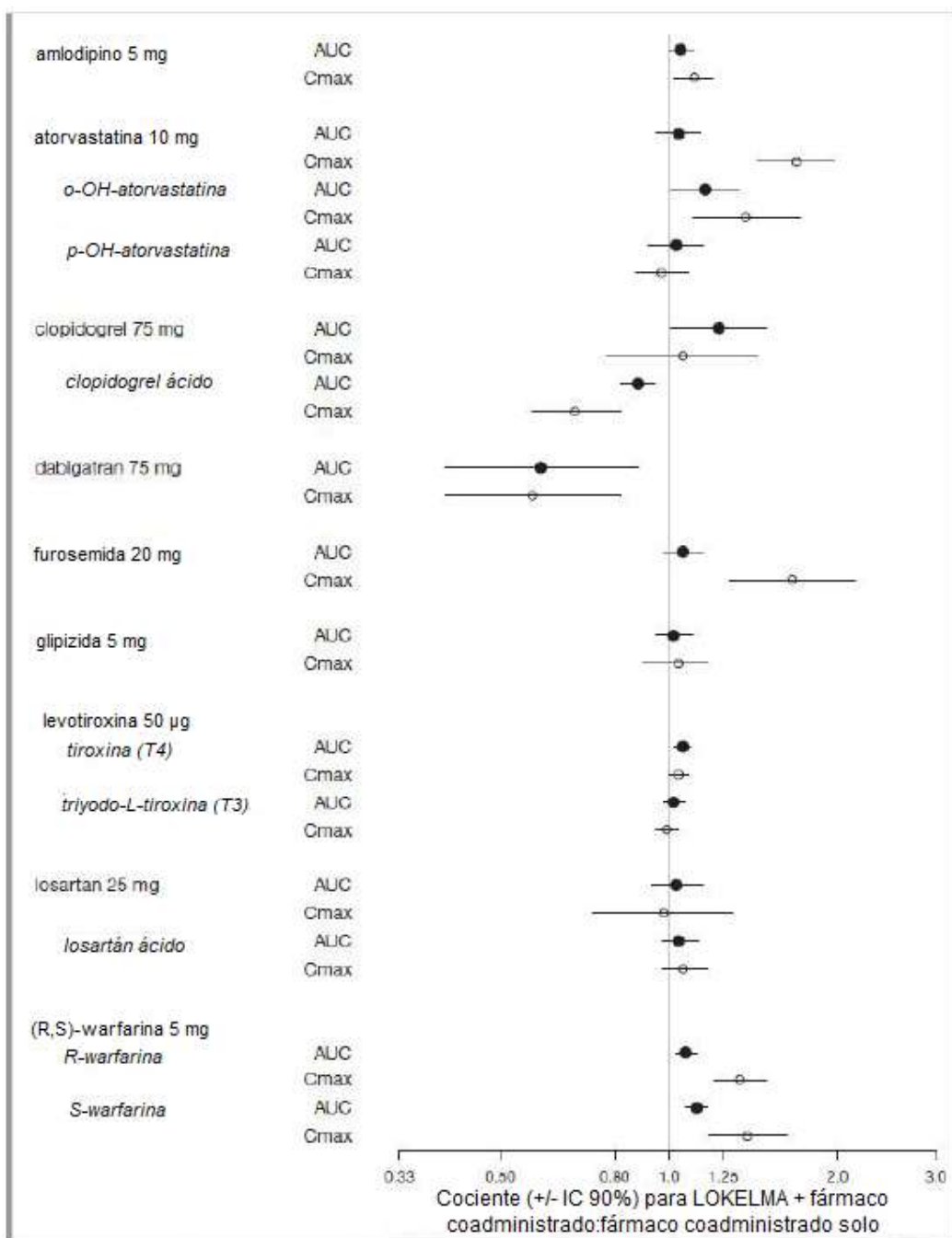
Interacciones medicamentosas

Se evaluaron treinta y seis (36) fármacos para determinar las interacciones medicamentosas potenciales con **Lokelma**[®]

Dieciséis (16) fármacos estudiados no exhibieron interacciones in vitro con **Lokelma**[®] (alopurinol, apixabán, aspirina, captopril, ciclosporina, digoxina, etinil estradiol, lisinopril, magnesio, metformina, fenitoína, prednisona, propranolol, quinapril, espironolactona y ticagrelor).

Nueve (9) de los 20 fármacos que exhibieron una interacción in vitro posteriormente se evaluaron in vivo en voluntarios sanos. Losartán, glipizida y levotiroxina no exhibieron cambios en la exposición cuando se administraron en forma concomitante con **Lokelma**[®]. Sin embargo, se observó un aumento en la exposición sistémica a ácidos débiles como furosemida y atorvastatina y disminución de la exposición sistémica a bases débiles, como dabigatrán, cuando se administraron en forma concomitante con **Lokelma**[®], como se muestra en la Figura 1. Estos cambios son coherentes con la hipótesis que plantea que, mediante la elevación del pH gástrico, **Lokelma**[®] afecta la exposición sistémica de los fármacos administrados en forma concomitante cuya solubilidad depende del pH (véase Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Figura 1: efectos de Lokelma® sobre las exposiciones farmacocinéticas de otros medicamentos administrados por vía oral



TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

Las siguientes pruebas para determinar el potencial mutagénico del sodio zirconio ciclosilicato fueron negativas: (1) prueba de Ames (*S. typhimurium* y *E. coli*); (2) análisis de aberraciones cromosómicas en células ováricas de hámster chino (CHO) y (3) análisis in vivo de micronúcleos en ratas. Debido a que el ciclosilicato de zirconio no es genotóxico, no se absorbió del tracto gastrointestinal y no causó alteraciones gastrointestinales locales en un estudio de toxicidad crónica en perros, no se consideraron necesarios los estudios de carcinogenicidad en animales para evaluar el potencial tumorigénico del sodio zirconio ciclosilicato.

La fertilidad en ratas machos y hembras se evaluó en dosis Equivalentes a la Dosis Humana (HED) de hasta 58 g diarios (la dosis máxima factible) sin efectos adversos.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Estudio I

La efectividad de **Lokelma**[®] para disminuir el potasio sérico se demostró en un estudio clínico en dos partes, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo (NCT01737697) en pacientes con hiperpotasemia (5 a 6,5 mEq/l, media de potasio 5,3 mEq/l), Estudio 1

En la primera fase del estudio (la fase aguda), 753 pacientes se asignaron en forma aleatoria para recibir una de cuatro dosis de **Lokelma**[®] (1,25, 2,5, 5 o 10 g) o placebo, administradas tres veces por día durante las 48 horas iniciales con las comidas.

La media de edad de los pacientes fue de 66 años, 59% de ellos eran hombres y 86% eran caucásicos. Aproximadamente 60% de los pacientes tenían enfermedad renal crónica, 10% tenían insuficiencia cardíaca, 62% tenían diabetes mellitus y 67% estaban recibiendo tratamiento con un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) en la evaluación basal.

El criterio de valoración primario en la fase aguda fue la diferencia en la tasa de cambio exponencial de los niveles séricos de potasio durante las 48 horas iniciales del tratamiento con el medicamento del estudio, en la comparación de los pacientes tratados con placebo y los tratados con **Lokelma**[®]. El estudio alcanzó su criterio de valoración primario y demostró una mayor disminución de los niveles séricos de potasio para los grupos de dosis de 2,5, 5 y 10 g (tres veces por día), en comparación con el grupo placebo ($p < 0,001$). Como se observa en la Tabla 1 para el criterio de valoración secundario del cambio del potasio con respecto a la evaluación basal, **Lokelma**[®] mostró disminuciones dependientes de la dosis de potasio sérico con 2,5, 5 y 10 g. En los pacientes que recibieron 10 g tres veces por día, la disminución media del potasio sérico fue de -0,7 mEq/l a las 48 horas. Los pacientes con niveles séricos iniciales de potasio más elevados tuvieron una mejor respuesta a **Lokelma**[®]. **Lokelma**[®] fue efectivo para disminuir los niveles de potasio en pacientes con enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus y aquellos que se encontraban en tratamiento con un inhibidor del SRAA.

Tabla 1: Estudio 1 Cambio en los niveles de potasio desde la evaluación basal hasta las 48 horas

Media de cambio del potasio sérico, mEq/l (Intervalos de 95% de confianza) Tamaño de la muestra	Placebo	1,25 g TID	2,5 g TID	5 g TID	10 g TID
Todos los pacientes	-0,2 (-0,3, -0,2) n=158	-0,3 (-0,4, -0,2) n=150	-0,5 (-0,5, -0,4) n=137	-0,5 (-0,6, -0,5) n=152	-0,7 (-0,8, -0,7) n=140
Potasio sérico basal >5,5 mEq/l	-0,4 (-0,6, -0,3) n=40	-0,3 (-0,5, -0,2) n=40	-0,6 (-0,7, -0,4) n=37	-0,9 (-1,0, -0,7) n=29	-1,1 (-1,3, -0,9) n=22

Los pacientes que alcanzaron un nivel de potasio entre 3,5 y 5 mEq/l después de recibir **Lokelma**[®] durante la fase aguda fueron aleatorizados nuevamente para recibir placebo una vez por día o 1,25, 2,5, 5 o 10 g de **Lokelma**[®] una vez por día durante 12 días junto con el desayuno.

El criterio de valoración primario en la fase de mantenimiento fue la diferencia en la tasa de cambio exponencial de los niveles séricos de potasio durante el intervalo de 12 días de tratamiento, comparando los pacientes tratados con placebo y los tratados con **Lokelma**[®]. El estudio cumplió su objetivo primario a la dosis de 5 y 10 gr cuando se comparó con placebo ((p<0,01 y p<0,001).

Estudio II

La eficacia de **Lokelma**[®] también se demostró en un estudio en dos partes con una fase aguda abierta y una fase de discontinuación, aleatorizada, doble ciego, controlada con placebo, de un mes de duración (Estudio 2; NCT02088073).

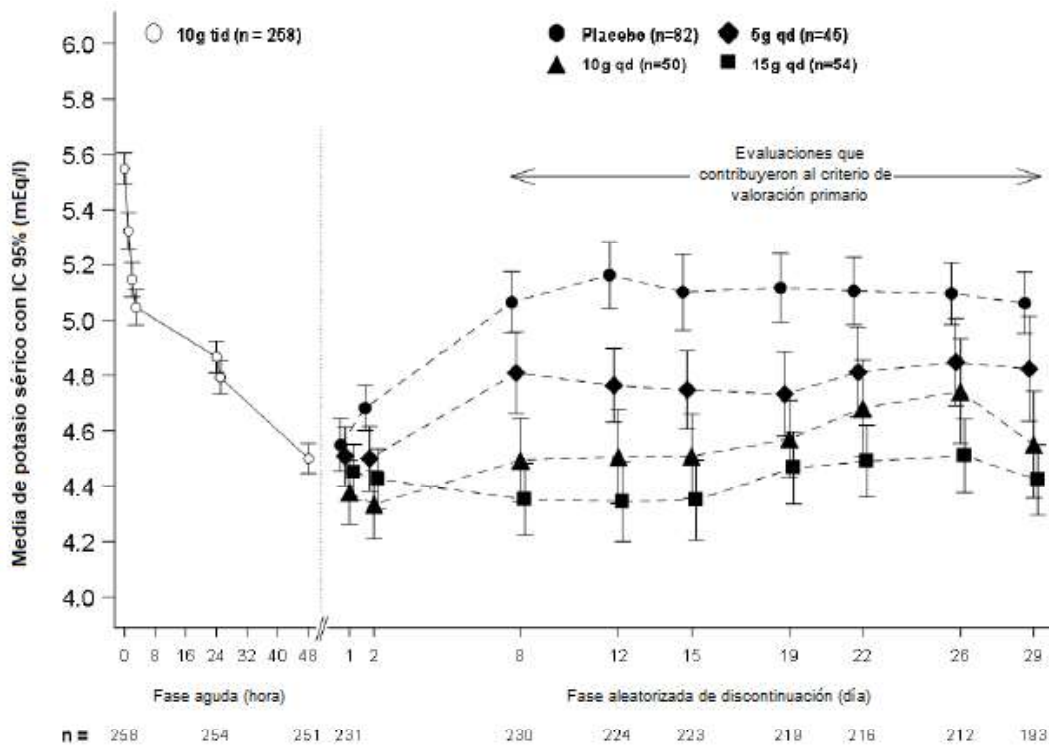
En la fase aguda abierta del Estudio 2, 258 pacientes con hiperpotasemia (media basal 5,6 mEq/l, rango 5,1 a 7,4 mEq/l) recibieron 10 g de **Lokelma**[®] administrados tres veces por día con las comidas durante 48 horas. Como se observa en la Figura 2, izquierda, los niveles séricos promedio de potasio disminuyeron de 5,6 a 4,5 mEq/l durante el tratamiento con **Lokelma**[®] en la fase aguda.

Después de la fase aguda del estudio se realizó una fase de discontinuación aleatorizada, doble ciego, en la cual los pacientes que habían alcanzado niveles de potasio entre 3,5 y 5 mEq/l fueron aleatorizados a una de tres dosis de **Lokelma**[®] administradas una vez por día durante 28 días o placebo, inmediatamente antes del desayuno. De los pacientes incluidos en la fase aguda, el 92% alcanzó un nivel de potasio dentro de ese rango y se incluyeron en la segunda fase del estudio.

El criterio de valoración primario en la fase aleatorizada de discontinuación fue el valor medio de potasio sérico a lo largo del período comprendido entre los Días 8 y 29, comparando a los pacientes tratados con **Lokelma**[®] y con placebo. Las tres dosis (5, 10 y 15 g) de **Lokelma**[®] administradas una vez por día mantuvieron los niveles medios de potasio en valores más bajos que con el placebo (la media de potasio sérico fue 4,8, 4,5 y 4,4 mEq/l para los grupos de dosis de 5, 10 y 15 g, respectivamente, contra 5,1 mEq/l en el grupo placebo, p≤0,001 para todas las dosis, Figura 2, derecha). Una mayor proporción de pacientes tenían niveles séricos medios

de potasio en el rango normal (3,5 a 5 mEq/l) mientras tomaban **Lokelma**[®] que mientras tomaban placebo (80%, 90% y 94% en las dosis de 5, 10 y 15 g, respectivamente, contra 46% con placebo.

Figura 2: Estudio II – Niveles séricos medios de potasio en las fases aguda y aleatorizada de discontinuación

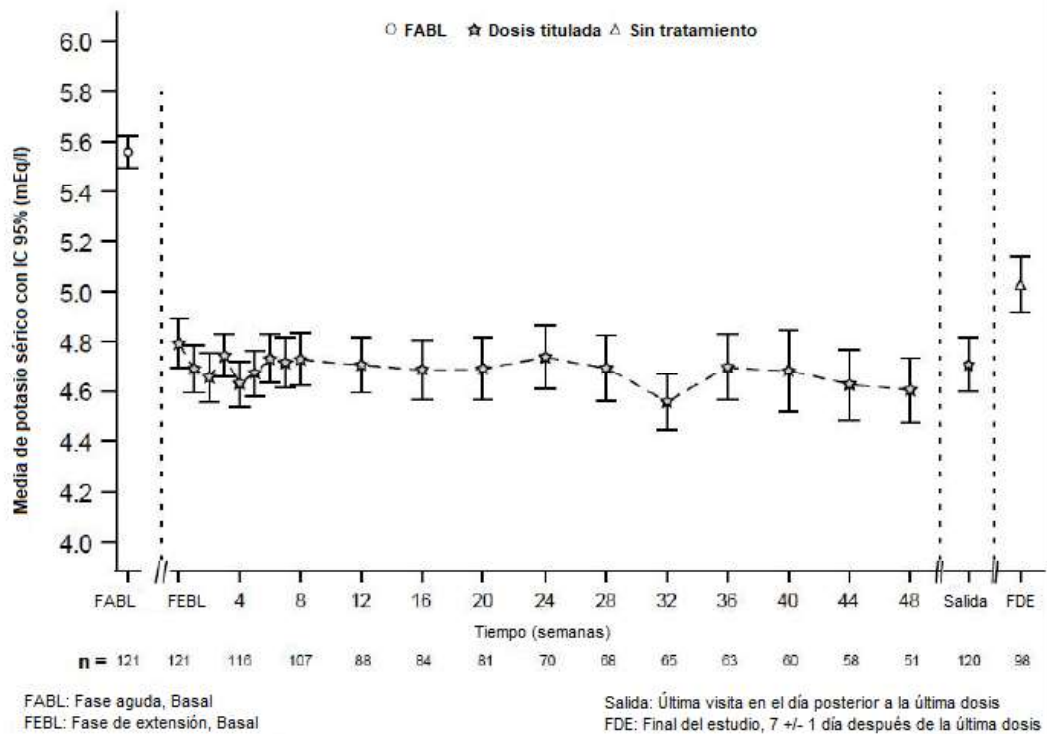


La población con Intención de Tratamiento incluye a sujetos con al menos una medición válida de potasio sérico en el Día 8 o posteriormente.

Estudio de extensión de 11 meses

Los pacientes que completaron la fase aleatorizada de discontinuación de 28 días tenían la opción de continuar el tratamiento con **Lokelma**[®], administrado inmediatamente antes del desayuno, en una fase abierta de extensión de hasta 11 meses (n=123; NCT02107092). La Figura 3 muestra que el efecto del tratamiento sobre el potasio sérico se mantuvo durante el tratamiento continuo.

Figura 3: Fase de extensión abierta de 11 meses del Estudio 2 – Media de potasio sérico (mEq/l)



Estudio III

Lokelma[®] se evaluó en un estudio abierto de 12 meses en 751 pacientes con hiperpotasemia (NCT02163499). La media del nivel basal de potasio en este estudio fue 5,6 mEq/l. Después del tratamiento en la fase aguda con **Lokelma**[®] 10 g tres veces por día, los pacientes que habían alcanzado niveles normales de potasio (3,5-5,0 mEq/l) dentro de las 72 horas (n=746; 99%) ingresaron a la fase de mantenimiento. Para el tratamiento de mantenimiento, la dosis inicial de **Lokelma**[®] fue de 5 g una vez por día y se ajustó en un mínimo de 5 g día por medio hasta un máximo de 15 g una vez por día, según el nivel sérico de potasio. El efecto del tratamiento sobre el potasio sérico se mantuvo durante el tratamiento continuo.

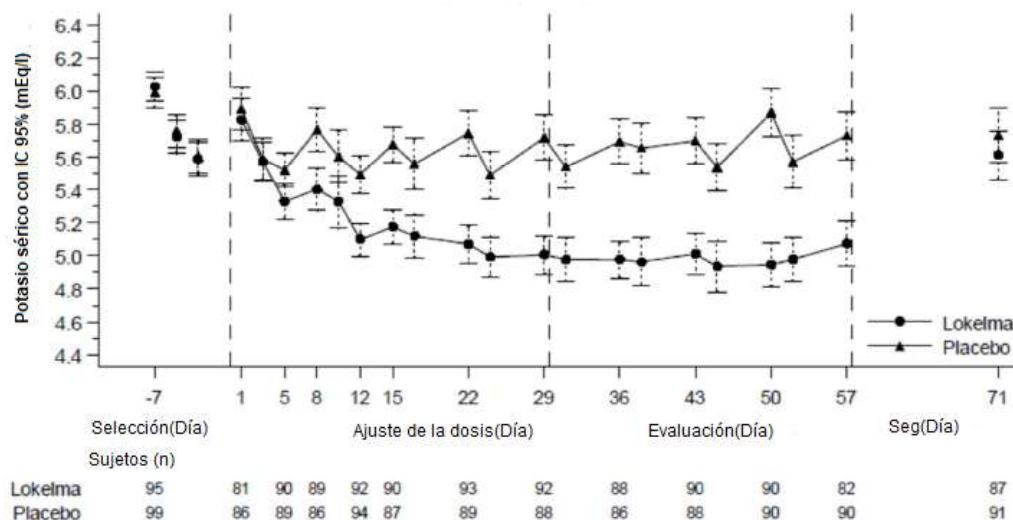
Estudio IV

La efectividad de **Lokelma**[®] para disminuir el potasio sérico se evaluó en un estudio doble ciego, controlado con placebo de 196 pacientes en hemodiálisis crónica (media de edad 58 años, rango 20 a 86 años) con hiperpotasemia persistente previa a la diálisis (media de potasio basal 5,8 mEq/l) aleatorizados para recibir **Lokelma**[®] 5 g o placebo, una vez por día en los días sin diálisis (NCT033003521). Durante el período de ajuste de la dosis (4 semanas iniciales), la dosis se ajustó semanalmente en incrementos de 5 g hasta 15 g diarios según la medición del potasio sérico previo a la diálisis después del intervalo entre diálisis prolongado para alcanzar un nivel sérico de potasio antes de la diálisis de entre 4,0 – 5,0 mEq/l. La dosis alcanzada al final del período de ajuste de la dosis se mantuvo durante el período de evaluación ulterior de 4 semanas.

El criterio de valoración primario en el estudio fue la proporción de sujetos con respuesta, definidos como los pacientes que mantuvieron un nivel sérico de potasio previo a la diálisis entre 4,0 y 5,0 mEq/l en al menos 3 de 4 tratamientos de diálisis después del intervalo entre diálisis prolongado y que no recibieron tratamiento de rescate durante el período de evaluación. Se informó una mayor proporción de pacientes con respuestas en la rama de **Lokelma**[®] en comparación con los tratados con placebo (41% vs. 1%, respectivamente; p <0,001). El efecto del tratamiento sobre

las medias de los niveles séricos de potasio previos a la diálisis se mantuvo durante el tratamiento continuo. En la Figura 4 se presentan los niveles medios de potasio antes de la diálisis durante el estudio.

Figura 4: niveles medios de potasio antes de la diálisis a lo largo del tiempo en pacientes en hemodiálisis crónica.



Seg - Periodo de seguimiento
 Las barras de error que se presentan corresponden a intervalos de 95% de confianza
 n = Cantidad de pacientes sin mediciones de potasio omitidas en una visita en particular

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS:

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Embarazo

Resumen del riesgo

Lokelma® no se absorbe sistémicamente después de la administración oral y no se cree que el uso materno produzca exposición fetal al fármaco

Lactancia

Resumen del riesgo

Lokelma® no se absorbe sistémicamente después de la administración oral y no se cree que el amamantamiento produzca exposición del niño a **Lokelma®**.

Uso en pediatría

No se han establecido la seguridad y la efectividad en pacientes pediátricos.

Uso en geriatría

Sobre la cantidad total de sujetos en estudios clínicos con **Lokelma®**, 58% tenían 65 años o más, mientras que 25% tenían 75 años o más. No se observaron diferencias en la seguridad o la efectividad entre estos pacientes y otros más jóvenes.

Efectos en la capacidad para conducir o utilizar máquinas:

La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

REACCIONES ADVERSAS:

Las siguientes reacciones adversas se comentan con más detalle en otras secciones del prospecto:

- Edema (véase Advertencias y precauciones)

Experiencia de estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones extremadamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de estudios clínicos de otro fármaco y tal vez no reflejen las tasas observadas en la práctica.

La exposición total a **Lokelma**[®] en los estudios clínicos de seguridad y eficacia de pacientes con hiperpotasemia que no se encontraban en diálisis fue de 1.760 pacientes con 652 expuestos a **Lokelma**[®] durante al menos 6 meses y 507 expuestos durante al menos un año.

La población (n=1.009) en los estudios controlados con placebo incluyó pacientes de 22 a 96 años, mujeres (n=454), caucásicos (n=859) y negros (n=130). Los pacientes tuvieron hiperpotasemia en asociación con afecciones concomitantes como enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca y diabetes mellitus.

En estudios controlados con placebo en los cuales los pacientes no se encontraban en diálisis fueron tratados con dosis de **Lokelma**[®] una vez por día hasta por 28 días, se informó edema en 4,4% de pacientes que recibieron 5 g, 5,9% de pacientes que recibieron 10 g y 16,1% de los que recibieron 15 g de **Lokelma**[®] en comparación con 2,4% de los pacientes que recibieron placebo. En estudios no controlados de plazos más prolongados en los cuales la mayoría de los pacientes se mantenían con dosis <15 g una vez por día, se informaron reacciones adversas de edema (edema, edema generalizado y edema periférico) en 8% a 11% de los pacientes.

Anomalías de laboratorio

En estudios clínicos en pacientes que no se encontraban en diálisis, 4,1% de los pacientes tratados con **Lokelma**[®] presentaron hipopotasemia, con un valor de potasio sérico menor de 3,5 mEq/l, que se resolvió con disminución o discontinuación de la dosis de **Lokelma**[®]. En un estudio clínico de **Lokelma**[®] en pacientes en hemodiálisis crónica, 5% de los pacientes presentaron hipopotasemia antes de la diálisis (potasio sérico <3,5 mEq/l) tanto en los grupos de **Lokelma**[®] como en los de placebo; 3% y 1% de los pacientes presentaron niveles de potasio sérico <3,0 mEq/l en los grupos de **Lokelma**[®] y placebo, respectivamente

Notificación de sospechas de reacciones adversas

El reporte de la sospecha de reacciones adversas luego de la autorización de un producto medicinal es importante. Esto permite el monitoreo continuo del balance riesgo/beneficio del producto médico. Se les solicita a los profesionales de la salud que reporten cualquier reacción adversa sospechosa.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

SOBREDOSIS:

No hay existencia de la misma.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concorra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247

Hospital Nacional "Profesor Dr. Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777.

INFORMACIÓN PARA ASESORAMIENTO DEL PACIENTE**Posología**

Indicar al paciente cómo reconstituir **Lokelma**[®] para su administración. Informar al paciente que es necesario que beba la dosis completa (véase Posología y administración).

Indicar a los pacientes en diálisis que experimentan una afección aguda (por ejemplo, disminución de la ingesta oral de alimentos o líquidos, diarrea) que contacten a su profesional de la salud. Podría ser necesario ajustar la dosis (véase Advertencias y precauciones).

Pruebas de diagnóstico

Aconsejar a los pacientes a notificar a su médico antes de una radiografía abdominal (véase Advertencias y precauciones).

Interacciones medicamentosas

Aconsejar a los pacientes que toman otros medicamentos por vía oral que separen la administración de **Lokelma**[®] en por lo menos 2 horas (antes o después) (véase Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Dieta

Aconsejar a los pacientes que realicen ajustes en su ingesta de sodio con la dieta, si corresponde (véase Advertencias y precauciones).

PRESENTACIONES:

Para suspensión oral: 5 o 10 g de polvo blanco en un sobre con papel de aluminio.

Los sobres se presentan en una caja con 3, 28 ó 30 sobres.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN:

Conservar a temperatura ambiente de 15°C - 30°C, en su envase original.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado en: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 508 Wrangler Drive. Coppell. TX 75019

Acondicionado en: AndersonBrecon Incorporated, 4545 Assembly Drive. Rockford. IL 61109.

Sharp Corporation, 7451 Keebler Way, Allentown, PA 18106.

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.**, Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° XX.XXX. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

Lokelma® es una marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha de última revisión:
Disposición ANMAT N°


anmat
FIORI Julian
CUIL 20207299627



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-10411608 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.08.24 15:57:34 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.08.24 15:57:35 -03:00

**PROYECTO DE PROSPECTO
(Información para el paciente)**

Lokelma®

**Sodio zirconio ciclosilicato 5 mg
Sodio zirconio ciclosilicato 10 mg**

Polvo para suspensión oral

Venta bajo receta

Industria Estadounidense

Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es **Lokelma®** y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar **Lokelma®**
3. Cómo tomar **Lokelma®**
4. Posibles efectos adversos
5. Cómo conservar **Lokelma®**
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Lokelma® y para qué se utiliza

Lokelma® contiene el principio activo sodio zirconio ciclosilicato.

Lokelma® se utiliza para tratar la hiperpotasemia en adultos. Tener hiperpotasemia significa que hay un nivel de potasio alto en la sangre.

Lokelma® reduce los niveles altos de potasio en su cuerpo y ayuda a mantener un nivel normal. A medida que pasa por el estómago y el intestino, **Lokelma®** se une al potasio y ambos son arrastrados juntos y eliminados del organismo con las heces, reduciendo la cantidad de potasio en el cuerpo.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Lokelma®

Advertencias y precauciones

Durante el seguimiento Su médico comprobará su nivel de potasio en sangre cuando empiece a tomar este medicamento:

- Se asegurarán así de que esté recibiendo la dosis correcta. La dosis podrá aumentarse o reducirse dependiendo de su nivel de potasio en la sangre.
- Se podrá interrumpir el tratamiento si el nivel de potasio en sangre es demasiado bajo.

Mientras usted está tomando **Lokelma**[®], consulte a su médico si:

- Tiene dolor repentino o grave en su abdomen, ya que esto puede ser un signo de un problema en su aparato digestivo.
- Presenta signos de sobrecarga de líquidos en los tejidos (llamado edema) generalmente en los pies o tobillos, por retención de líquido o mal manejo del sodio. En el caso de encontrarse en diálisis puede presentar aumento del peso entre las diálisis como signo de retención de líquido.

El médico podrá aconsejar a los pacientes que realicen ajustes en su ingesta de sodio con la dieta, si corresponde.

Si usted se encuentra en diálisis y experimenta una afección aguda (por ejemplo, disminución de la ingesta oral de alimentos o líquidos, diarrea) deberá contactar a su médico. Podría ser necesario ajustar la dosis

Niños y adolescentes

No administre este medicamento a niños o adolescentes menores de 18 años, ya que no se conocen los efectos de **Lokelma**[®] en niños o adolescentes.

Otros medicamentos y Lokelma[®]

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento antes de tomar **Lokelma**[®]

Medicamentos como: furosemida, atorvastatina y dabigatran han demostrado presentar interacciones con **Lokelma**[®].

Lokelma[®] puede modificar la acidez estomacal. En consecuencia, **Lokelma**[®] puede modificar la absorción de algunos medicamentos administrados en forma concomitante.

Si alguna de las situaciones anteriores se aplica en su caso (o si tiene dudas), hable con su médico, antes de tomar este medicamento.

Embarazo y lactancia

Embarazo

Lokelma[®] no se absorbe sistémicamente después de la administración oral y no se cree que el uso materno produzca exposición fetal al fármaco

Lactancia

Lokelma[®] no se absorbe sistémicamente después de la administración oral y no se cree que el amamantamiento produzca exposición del niño a **Lokelma**[®].

Pruebas de diagnóstico

Lokelma[®] presenta propiedades de radiopacidad y, por lo tanto, pueda dar la apariencia típica de un agente de imagen durante procedimientos radiológicos abdominales.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

3. Cómo tomar Lokelma[®]

Siga exactamente las instrucciones de administración de **Lokelma**[®] indicadas por su médico. Si tiene dudas, consulte a su médico.

Cuánto tomar

Dosis inicial - para reducir el nivel elevado de potasio a la normalidad:

- La dosis recomendada es de 10 g administrados tres veces al día.
- No tome la siguiente dosis hasta transcurridas más de 48 horas

Dosis de mantenimiento - para mantener el nivel de potasio dentro del intervalo normal una vez que haya disminuido:

- La dosis recomendada es de 10 g administrados una vez al día.
- Su médico decidirá si necesita una dosis más alta o más baja.
- No modifique la dosis del medicamento sin previa consulta a su médico.

Si usted se encuentra en hemodiálisis crónica, administrar **Lokelma**[®] solamente en los días sin diálisis. La dosis inicial recomendada es 5 g una vez por día en los días sin diálisis. Su médico ajustará la dosis según corresponda y podrá decidir interrumpirlo si usted presenta una disminución del nivel de potasio por debajo de lo deseado.

Cómo tomar el medicamento

- Otros medicamentos para administración oral se deben tomar al menos 2 horas antes o 2 horas después de **Lokelma**[®]

Forma de uso

- Recuerde vaciar el contenido completo del sobre en un vaso que contenga aproximadamente 3 cucharadas soperas de agua o más si se desea.
- Mezclar bien y beber de inmediato.
- Si persiste polvo en el vaso, agregar agua, mezclar y beber de inmediato.
- Repetir hasta que no quede polvo para asegurar que se ha tomado la dosis completa.

Si toma más Lokelma[®] del que debe

Si toma de este medicamento más del que debe, consulte a un médico cuanto antes. No vuelva a tomarlo hasta que haya hablado con un médico.

Si olvidó tomar Lokelma[®]

- Si olvidó tomar una dosis de este medicamento, sátese la dosis olvidada.
- Tome la siguiente dosis como de costumbre a la hora habitual.
- No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Lokelma[®]

No reduzca la dosis de este medicamento ni deje de tomarlo sin hablar con el médico que se lo recetó.

Si lo hace, podrían volver a aumentar sus niveles de potasio en la sangre.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

Si toma más Lokelma[®] del que debiera

Si toma más sobres de **Lokelma**[®] de los que debiera, consulte inmediatamente a un médico o acuda al hospital. Lleve el envase o el sobre del medicamento consigo.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concorra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez": (011) 4962-6666/2247

Hospital Nacional "Profesor Dr. Alejandro Posadas": (011) 4654-6648/4658-7777.

Si interrumpe el tratamiento con Lokelma®

No interrumpa el tratamiento con **Lokelma®** sin antes consultar a su médico.
Si tiene cualquier duda sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Informe a su médico si presenta alguno de los siguientes efectos adversos:

- Nota una acumulación de líquido en los tejidos, lo que provoca una hinchazón extraña o inesperada en alguna parte del cuerpo (normalmente los pies y los tobillos).
- Si usted empieza a tener dolor abdominal o malestar, náuseas, vómitos, diarrea o estreñimiento.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

Mediante la comunicación de efectos adversos, usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Cómo conservar Lokelma®

- Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
- No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento indicada en el blíster o la caja de cartón.
- Conservar a temperatura ambiente de 15°C - 30°C, en su envase original

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Lokelma®

- El principio activo de **Lokelma®** es sodio zirconio ciclosilicato.

Lokelma® 5 g polvo para suspensión oral
Cada sobre contiene 5 g de sodio zirconio ciclosilicato.

Lokelma® 10 g polvo para suspensión oral
Cada sobre contiene 10 g de sodio zirconio ciclosilicato.

Este medicamento no contiene ningún otro componente.

Aspecto de Lokelma® y contenido del envase

El polvo para suspensión oral es un polvo suelto blanco, prácticamente libre de residuos y partículas.

Se presenta en un sobre.
Lokelma 5 g polvo para suspensión oral
Cada sobre contiene 5 g de polvo.
Lokelma 10 g polvo para suspensión oral
Cada sobre contiene 10 g de polvo.

Presentaciones de Lokelma®:

Los sobres de **Lokelma®** se presentan en una caja con 3, 28 ó 30 sobres.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO HA SIDO PRESCRIPTO PARA SU PROBLEMA MÉDICO ACTUAL. NO LO RECOMIENDE A OTRAS PERSONAS.

Elaborado en: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 508 Wrangler Drive. Coppell. TX 75019

Acondicionado en: AndersonBrecon Incorporated, 4545 Assembly Drive. Rockford. IL 61109.
Sharp Corporation, 7451 Keebler Way, Allentown, PA 18106.

Importado y distribuido en Argentina por: **AstraZeneca S.A.**, Argerich 536, B1706EQL, Haedo, Buenos Aires. Tel.: 0800-333-1247. Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° XXXXX. Director Técnico: Julián Fiori – Farmacéutico.

Lokelma® es marca registrada del grupo de compañías AstraZeneca.

Fecha de última revisión:
Disposición ANMAT N°



ARANGUREN Andrea Natalia
CUIL 27260601828



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-10411608 INF PTE

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.08.24 15:55:47 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.08.24 15:55:47 -03:00