

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lokelma 5 g pulbere pentru suspensie orală
Lokelma 10 g pulbere pentru suspensie orală

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Lokelma 5 g pulbere pentru suspensie orală
Fiecare plic conține ciclosilicat de zirconiu sodic 5 g

Lokelma 10 g pulbere pentru suspensie orală
Fiecare plic conține ciclosilicat de zirconiu sodic 10 g

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru suspensie orală.

Pulbere albă, care prezintă curgere liberă, fără reziduuri și particule.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Lokelma este indicat pentru tratamentul hiperkaliemiei la adulți (vezi pct. 4.4 și 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți, inclusiv vârstnici

Faza de corecție

Doza de Lokelma recomandată pentru inițiere este 10 g, administrată oral de trei ori pe zi. Când se obține normalizarea valorii potasiului seric trebuie urmat un regim de întreținere (a se vedea mai jos).

În general, normalizarea valorii potasiului seric se obține în 24 – 48 de ore. Dacă pacienții sunt încă hiperkalemici după 48 de ore de tratament, același regim poate fi continuat timp de încă 24 de ore. Dacă nu se obține o valoare normală a potasiului seric după 72 ore de tratament, trebuie luate în considerare alte abordări terapeutice.

Faza de întreținere

Atunci când valoarea normală a potasiului seric a fost obținută, trebuie stabilită doza minimă eficientă de Lokelma pentru prevenirea recurenței hiperkaliemiei. Este recomandată o doză inițială de 5 g o dată pe zi, cu posibilitatea de titrare până la 10 g o dată pe zi, sau prin scădere la 5 g din două în două zile, la nevoie, pentru menținerea valorii normale a potasiului. Pentru terapia de întreținere nu trebuie utilizate mai mult de 10 g o dată pe zi.

Valorile potasiului seric trebuie să fie monitorizate periodic în timpul tratamentului. Frecvența de monitorizare va depinde de o varietate de factori, inclusiv alte medicamente, progresia bolii renale cronice și aportul dietetic de potasiu.

În cazul în care apare hipokaliemia severă, trebuie întrerupt tratamentul cu Lokelma iar pacientul trebuie reevaluat.

Doze omise

Dacă un pacient omite o doză, trebuie instruit să ia doza următoare obișnuită la momentul stabilit.

Grupe speciale de pacienți:

Insuficiență renală/hepatică

Nu este necesară modificarea dozelor obișnuite la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică.

Copii și adolescenți

Eficacitatea și siguranța Lokelma la copii și adolescenți (<18 ani) nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Pentru administrare orală.

Întreg conținutul plicului trebuie golit într-un pahar care conține aproximativ 45 ml de apă și se agită bine. Pulberea nu se va dizolva. Lichidul fără gust trebuie să fie băut cât este încă tulbure. Dacă se depune pulberea, apa trebuie agitată din nou. Trebuie să vă asigurați că este luat întreg conținutul. Suspensia poate fi administrat cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Valorile potasiului seric

Potasiul seric trebuie monitorizat atunci când este indicat din punct de vedere clinic, inclusiv după ce sunt efectuate modificări ale medicamentelor care influențează concentrația de potasiu (de exemplu, inhibitori ai sistemului renină-angiotensină-aldosteron (SRAA) sau diuretice) și după ce doza de Lokelma este titrată.

Hipokaliemia

Hipokaliemia poate fi observată (vezi pct 4.8). Titrarea dozei, așa cum este descrisă la doza de întreținere, poate fi necesară în astfel de cazuri pentru prevenirea hipokaliemiei moderate sau severe. La pacienții cu valori ale potasiului seric <3,0 mmol/l, Lokelma trebuie întrerupt și pacientul reevaluat.

Prelungirea intervalului QT

În timpul fazei de corecție a hipokaliemiei, poate fi observată o prelungire a intervalului QT ca rezultat fiziologic al reducerii concentrației de potasiu seric.

Riscul de interacțiune cu razele X

Ciclosilicatul de zirconiu și sodiu poate fi opac la razele X. În cazul în care pacientul face o radiografie abdominală, radiologii trebuie să aibă în vedere acest lucru.

Perforația intestinală

În prezent, riscul de perforație intestinală din cauza utilizării Lokelma este necunoscut. Nu a fost raportat niciun caz de perforație intestinală determinat de Lokelma. Deoarece a fost raportată perforație intestinală cauzată de polimeri care acționează în tractul gastrointestinal, trebuie acordată o atenție specială semnelor și simptomelor legate de perforația intestinală.

Limitările datelor clinice

Pacienții aflați sub dializă

Lokelma nu a fost studiat în cazul pacienților care primesc tratament prin dializă.

Hipokaliemia severă

Există experiență limitată la pacienții cu concentrații ale potasiului seric mai mari de 6,5 mmol/l.

Expunerea pe termen lung

Studiile clinice cu Lokelma nu au inclus expunere mai mare de un an.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectul altor medicamente asupra ciclosilicat de zirconiu sodic

Deoarece ciclosilicat de zirconiu sodic nu este absorbit sau metabolizat în organism, nu există efecte anticipate ale altor medicamente asupra acțiunii sale.

Efectul ciclosilicat de zirconiu sodic asupra altor medicamente

Deoarece ciclosilicat de zirconiu sodic nu este absorbit sau metabolizat în organism, efectele asupra acțiunii sau legării de alte medicamente sunt limitate. Ciclosilicat de zirconiu sodic poate determina creșterea tranzitorie a pH-ului gastric prin absorbția ionilor de hidrogen și modificarea solubilității și cineticii absorbției medicamentelor administrate concomitent cu solubilitate dependentă de pH. Într-un studiu clinic care a evaluat interacțiunile medicamentoase, la voluntari sănătoși cărora li s-au administrat concomitent amlodipină, clopidogrel, atorvastatină, furosemid, glipizidă, warfarină, losartan sau levotiroxină, nu a determinat interacțiuni medicamentoase semnificative și nu a fost necesară ajustarea dozei.

În mod similar cu alți modificatori ai acidului gastric, valorile C_{max} și AUC pentru dabigatran au fost cu aproximativ 40% mai mici când au fost administrate în același timp cu ciclosilicat de zirconiu sodic, totuși ciclosilicatul de zirconiu sodic și dabigatranul pot fi administrate simultan fără ajustarea dozei de dabigatran.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date privind utilizarea ciclosilicatului de zirconiu sodic la femeile gravide. Studiile la animale nu indică efecte nocive directe sau indirecte în ceea ce privește toxicitatea asupra aparatului reproducător (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Lokelma în timpul sarcinii.

Alăptarea

Într-un studiu postnatal la șobolani, expunerea femelelor la ciclosilicat de zirconiu sodic nu a avut niciun efect asupra dezvoltării puilor după naștere. Datorită proprietăților fizico-chimice, ciclosilicatul de zirconiu sodic nu este absorbit sistemic și nu se anticipează să fie excretat în lapte. Nu sunt anticipate efecte asupra nou-născutului/copilului mic alăptat deoarece expunerea sistemică a femeii care alăptează la ciclosilicat de zirconiu sodic este neglijabilă. Lokelma poate fi administrat pe perioada alăptării.

Fertilitatea

Nu există efecte adverse asupra dezvoltării embrio-fetale la șobolani sau iepuri tratați.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de folosi utilaje

Lokelma nu are nicio influență sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumat al profilului de siguranță

Cel mai frecvent raportate reacții adverse au fost hipokaliemia (2,3%) și evenimentele asociate cu prezența edemelor (5,7%).

Lista tabelară a reacțiilor adverse

Profilul de siguranță al Lokelma a fost evaluat în studiile clinice incluzând 1760 de pacienți cu 430 de pacienți expuși pentru o perioadă de un an.

Reacțiile adverse identificate din studiile clinice sunt evidențiate în Tabelul 1. Următoarea convenție a fost utilizată pentru frecvența reacțiilor adverse: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile).

Tabelul 1. Lista reacțiilor adverse în studiile clinice

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvente
Tulburări de metabolism și nutriție	Hipokaliemie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Evenimente asociate prezenței edemelor

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Hipokaliemia

În studiile clinice, 2,3% dintre pacienți au dezvoltat hipokaliemie, cu o valoare a potasiului seric mai mică de 3,5 mmol/l, care a fost rezolvată prin ajustarea dozei sau întreruperea tratamentului cu Lokelma.

Reacții asociate cu edemul

Reacțiile asociate cu edemele, inclusiv supraîncărcarea lichidiană, retenția de lichide, edemele generalizate, hipervolemia, edemul localizat, edemul, edemul periferic, au fost raportate de 5,7% dintre pacienții tratați cu Lokelma. Reacțiile au fost observate doar în faza de întreținere și au fost mai frecvente la pacienții tratați cu 15 g. Până la 53% dintre acestea au fost gestionate prin inițierea unui diuretic sau ajustarea unei doze de diuretic; restul nu au necesitat tratament.

Expunerea pe termen lung (date intermediare)

Într-un studiu clinic în curs de desfășurare, deschis, cu expunere la Lokelma până la o perioadă de 1 an la 751 de subiecți, investigatorii au raportat următoarele evenimente ca fiind corelate cu administrarea: evenimente gastrointestinale (constipație, diaree, durere/distensie abdominală, greață și vărsături); și reacții de hipersensibilitate (erupție cutanată tranzitorie, prurit și dermatită). Nu a fost stabilită în mod cert o relație cauzală între aceste evenimente și Lokelma.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Supradozajul cu ciclosilicat de zirconiu sodic poate determina hipokaliemie. Trebuie evaluat potasiul seric și trebuie suplimentat potasiul, conform necesităților.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente pentru tratamentul hiperkaliemiei și hiperfosfatemiei, codul ATC: V03AE10

Mecanism de acțiune

Ciclosilicat de zirconiu sodic este o pulbere anorganică non-absorbabilă, non-polimerică, cu o structură uniformă de micropori, care captează în mod preferențial potasiul la schimb cu cationii de hidrogen și sodiu.

In vitro, ciclosilicat de zirconiu sodic este înalt selectiv pentru ionii de potasiu, chiar și în prezența altor cationi, cum sunt cei de calciu și magneziu. Ciclosilicat de zirconiu sodic captează potasiul de la nivelul întregului tract gastrointestinal (GI) și reduce concentrația potasiului liber în lumenul GI, reducând astfel valorile serice de potasiu și crescând excreția de potasiu în materiile fecale, pentru tratarea hiperkaliemiei.

Efecte farmacodinamice

Ciclosilicat de zirconiu sodic începe să scadă valorile concentrațiilor de potasiu din prima oră de la administrare și în general, normalizarea concentrației potasiului seric se obține în 24 – 48 de ore. Ciclosilicat de zirconiu sodic nu influențează concentrații serice de calciu sau magneziu sau excreția urinară de sodiu. Există o strânsă legătură între valoarea serică inițială de potasiu și mărimea efectului; pacienții cu valori serice inițiale crescute prezintă reduceri mai mari ale potasiului seric. Există o reducere în excreția urinară de potasiu care este o consecință a scăderii concentrației potasiului seric. Într-un studiu la voluntari sănătoși care au primit Lokelma 5 g sau 10 g o dată pe zi timp de patru zile, reducerea dependentă de doză a concentrației serice de potasiu și excreția urinară totală de potasiu au fost asociate cu creșteri medii ale excreției de potasiu în materiile fecale. Nu au fost observate modificări semnificative ale excreției urinare de sodiu.

Nu au fost realizate studii care să investigheze parametrii farmacodinamici atunci când ciclosilicat de zirconiu sodic este administrat cu sau fără alimente.

S-a demonstrat că ciclosilicat de zirconiu sodic se leagă de amoniu *in vitro* și *in vivo*, îndepărtând astfel amoniul și crescând valorile serice de bicarbonat. Pacienții tratați cu Lokelma au prezentat o creștere a concentrației de bicarbonat cu 1,1 mmol/l după 5 grame o dată pe zi, 2,3 mmol/l după 10 g o dată pe zi și 2,6 mmol/l după 15 g o dată pe zi, comparativ cu o creștere medie de 0,6 mmol/l în cazul celor care au primit placebo. Într-un mediu unde alți factori care influențează renina și aldosteronul nu au fost controlați, Lokelma a demonstrat o reducere independentă de doză în ceea ce privește valoarea serică de aldosteron (interval: -30% până la -31%) comparativ cu grupul placebo (+14%). Nu a fost observat niciun efect semnificativ asupra tensiunii arteriale sistolice sau diastolice.

În plus, au fost observate reduceri medii ale ureei sangvine (BUN) în grupurile care au primit 5 g (-1,1 mg/dl) și 10 g (-2,0 mg/dl) de trei ori pe zi comparativ cu creșteri medii de mică amploare în grupurile cu placebo (0,8 mg/dl) și ciclosilicat de zirconiu sodic în doză mică (0,3 mg/dl).

Eficacitate și siguranță clinică

Efectele Lokelma de reducere a valorilor potasiului au fost demonstrate în trei studii clinice randomizate, cu design dublu-orb, controlate placebo, la pacienți cu hiperkaliemie și boală renală cronică (75% cu Rata Filtrării Glomerulare estimată (RFG_e) 4-60 ml/min/1,73 m²), insuficiență cardiacă (40% NYHA I-IV), diabet zaharat (61% tip 1 sau 2) și tratament cu inhibitori SRAA (68%). Toate cele trei studiile au testat efectul inițial al Lokelma pentru a corecta hiperkaliemia în timpul unei perioade de 48 de ore și două studii au testat, de asemenea, menținerea valorilor normale de potasiu obținut. În plus, două studii deschise de extensie au testat siguranța pe termen lung a Lokelma. Aceste cinci studii au inclus 1760 de pacienți care au primit Lokelma; 430 au fost expuși cel puțin 360 de zile. În studii, Lokelma a redus potasiul seric și a determinat menținerea valorilor serice normale de potasiu indiferent de cauza principală a hiperkaliemiei, vârstă, sex, rasă, comorbidități sau utilizarea concomitentă a inhibitorilor SRAA. Nu a fost impusă nicio restricție dietetică; pacienții au fost instruiți să-și continue dieta lor obișnuită, fără nicio modificare specifică.

Studiu 1

Un studiu clinic cu două faze, controlat placebo, pentru corecție și întreținere

Un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat placebo, cu două faze, la 753 de pacienți (vârsta medie 66 de ani, interval 22 - 93 de ani) cu hiperkaliemie (5,0 până la ≤ 6,5 mmol/l, valoare medie inițială a potasiului 5,3 mmol/l) a inclus pacienți cu boală renală cronică, insuficiență cardiacă, diabet zaharat și cei cu terapie cu inhibitori SRAA.

În timpul fazei de corecție, pacienții au fost randomizați să primească Lokelma (1,25 g, 2,5 g, 5 g sau 10 g) sau placebo, administrate de trei ori pe zi în primele 48 de ore (Tabelul 2).

Tabelul 2. Faza de corecție (Studiu 1): procentul subiecților cu valori normale ale potasiului seric după 48 de ore de tratament cu Lokelma

	Doza Lokelma (de trei ori pe zi)				
	Placebo	1,25 g	2,5 g	5 g	10 g
N	158	154	141	157	143
Potasiu seric inițial, mmol/l	5,3	5,4	5,4	5,3	5,3
Potasiu seric normal după 48 de ore, %	48	51	68	78	86
Valoarea p vs. placebo		NS	<0,001	<0,001	<0,001

NS: nesemnificativ

Lokelma 10 g administrat de trei ori pe zi a redus valoarea serică a potasiului cu -0,7 mmol/l la 48 de ore ($p < 0,001$ vs placebo); a fost observată o reducere semnificativă statistic cu 14% a valorii potasiului la 1 oră după prima doză. Pacienții cu valori inițiale mai mari de potasiu au prezentat un răspuns mai bun la Lokelma. Pacienții cu valori ale potasiului mai mari de 5,5 mmol/l (valoare medie inițială 5,8 mmol/l) înainte de tratament au prezentat o reducere medie de 1,1 mmol/l la 48 de ore, iar cei cu valori inițiale ale potasiului de 5,3 mmol/l sau mai mici au prezentat o reducere medie de 0,6 mmol/l cu doza cea mai mare.

Pacienții care au obținut valori normale de potasiu după administrarea Lokelma în timpul fazei de corecție au fost randomizați să primească o dată pe zi placebo sau Lokelma în aceeași doză pe care au primit-o de trei ori pe zi în timpul fazei de corecție (Tabelul 3).

Tabelul 3. Faza de întreținere (12 zile, Studiu 1): numărul mediu de zile cu valori serice normale ale potasiului

Doza Lokelma în perioada de corecție	Faza de întreținere a tratamentului (odata pe zi)				Valoarea p vs. placebo
	Placebo		Lokelma		
	n	Zile	n	Zile	
1,25 g de trei ori pe zi	41	7,6	49	7,2	NS
2,5 g de trei ori pe zi	46	6,2	54	8,6	0,008
5 g de trei ori pe zi	68	6,0	64	9,0	0,001
10 g de trei ori pe zi	61	8,2	63	10,2	0,005

NS: nesemnificativ

La finalul perioadei de menținere, când Lokelma nu a mai fost administrat, valorile medii ale potasiului au crescut aproape la valorile inițiale.

Studiu 2

Un studiu clinic multifazic, controlat placebo, de întreținere, cu o perioadă de extensie

În faza de corecție a studiului, 258 de pacienți cu hiperkaliemie (valoarea medie inițială 5,6, interval 4,1 - 7,2 mmol/l) au primit Lokelma 10 g administrat de trei ori pe zi timp de 48 de ore. Reducerile concentrațiilor de potasiu au fost observate la 1 oră după prima doză de Lokelma 10 g. Timpul median până la normalizarea concentrației de potasiu a fost 2,2 ore, 66% dintre pacienți obținând o valoare normală a potasiului la 24 de ore și 88% la 48 de ore. Răspunsurile au fost mai importante la pacienții cu hiperkaliemie mai severă; potasiul seric a scăzut cu 0,8, 1,2 și 1,5 mmol/l la pacienții cu valoare serică inițială de potasiu <5,5, 5,5-5,9 și, respectiv, ≥ 6 mmol/l.

Pacienții care au obținut o valoare normală a potasiului (valori ale potasiului între 3,5 și 5 mmol/l) au fost randomizați după un design dublu-orb să primească una dintre cele trei doze de Lokelma (5 g (n=45), 10 g (n=51) sau 15 g (n=56)] sau placebo (n=85) administrat o dată pe zi timp de 28 de zile (perioada de întrerupere a dozei, cu design randomizat, dublu-orb).

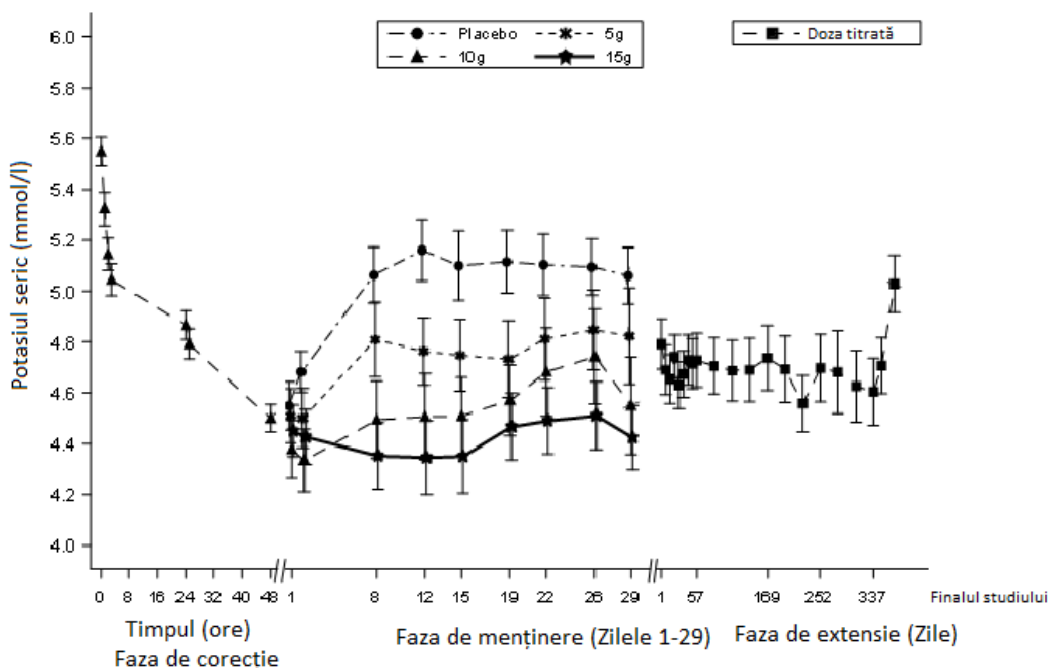
Proporția pacienților cu valoare serică medie a potasiului <5,1 mmol/L din Ziua 8 de studiu până în Ziua 29 (pe o perioadă de trei săptămâni) a fost mai mare pentru Lokelma 5 g, 10 g și 15 g o dată pe zi (80%, 90% și, respectiv, 94%), comparativ cu placebo (46%). A existat o scădere medie a potasiului seric de -0,77 mmol/l, -1,10 mmol/l, -1,19 mmol/l și respectiv -0,44 mmol/l, iar procentul de subiecți care au rămas normopotasemici a fost de 71%, 76%, 85% și 48% dintre subiecți la dozele unice zilnice de 5 g, 10 g, 15 g din grupurile Lokelma și, respectiv, placebo.

Faza de extindere cu rezultatele titrării Lokelma (studiu deschis): 123 de pacienți au intrat în faza de 11 luni, deschisă. Procentul de subiecți cu potasiu seric mediu <5,1 mmol/l a fost de 88%, valoarea medie a potasiului seric a fost de 4,66 mmol/l și procentul măsurătorilor potasiului seric sub 3,5 mmol/l a fost mai mic de 1%; între 3,5 și 5,1 mmol/l a fost de 77%; sau între 3,5 și 5,5 mmol/l a fost de 93%, indiferent de alți factori care ar putea influența potasiul seric. Tratamentul a fost întrerupt la ieșirea din studiu (Ziua 365).

Estimările Kaplan-Meier cu privire la timpul până la recidivă pentru faza de întreținere au arătat o dependență de doză în timp până la recidivă, cu durata medie pentru doza de 5 g variind de la 4 la 21 de zile, în funcție de valorile de referință ale concentrației plasmatice a potasiului. Potasiul seric trebuie să fie monitorizat periodic, iar doza de Lokelma titrată conform descrierii de la punctul 4.2 Doze și mod de administrare.

Figura 1 ilustrează valorile medii ale potasiului seric la fazele de corecție, întreținere și extindere ale studiului.

Figura 1. Fazele de corecție, întreținere și extensie (Studiu 2): valorile serice medii de potasiu



Studiu 3

Un studiu la pacienți cu boală renală cronică și hiperkaliemie

Acest studiu de creștere a dozei a fost dublu-orb, controlat placebo, la nouăzeci (90) de pacienți (60 de pacienți în grupul cu Lokelma; 30 în grupul de control) cu boală renală cronică (definită prin RFGe 30 – 60 ml/min/1,73 m²) și hiperkaliemie (valoare serică medie inițială de potasiu 5,2 mmol/l, interval 4,6 – 6,0 mmol/l). Pacienții au fost randomizați să primească doze crescătoare de Lokelma (0,3 g, 3 g și 10 g) sau

placebo, administrate de trei ori pe zi la momentul meselor, pe o perioadă de două până la patru zile. Obiectivul principal a fost rata modificării potasiului seric de la momentul inițial pe toată perioada primelor 2 zile de tratament. Studiul a atins obiectivul primar de eficacitate pentru dozele de Lokelma 3 g și 10 g comparativ cu placebo. Lokelma în doze de 10 g și 3 g a determinat reduceri medii maxime de 0,92 mmol/l și, respectiv, 0,43 mmol/l. Analiza probelor de urină colectate pe 24 de ore a arătat că Lokelma a redus excreția urinară de potasiu față de momentul inițial; -15,8 mmol/24 ore comparativ cu placebo + 8,9 mmol/24 ore ($p < 0,001$). Excreția de sodiu a fost nemodificată comparativ cu placebo (10 g +25,4 mmol/24 ore comparativ cu placebo +36,9 mmol/24 ore (NS)).

Studiul 4

Un studiu în derulare, deschis, de menținere

Într-un studiu deschis de menținere pentru investigarea siguranței și eficacității pe termen lung (până la 12 luni) a Lokelma în cazul pacienților cu hiperkaliemie, pacienților li s-a administrat o doză de 5 g o dată pe zi, iar doza a putut fi titrată până la 15 g o dată pe zi sau până la 5 g o dată la două zile pentru a menține normokaliemia. Procentele de pacienți ale căror valori serice ale potasiului au fost $<5,1$ mmol/l și $<5,5$ mmol/l după 3 până la 12 luni au fost de 89,0% și respectiv 98,8%.

Copii și adolescenți

Agencia Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Lokelma la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți, de sex masculin și feminin, de la naștere până la vârsta de 18 ani, cu hiperkaliemie (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Ciclosilicat de zirconiu sodic este un compus anorganic, insolubil, care nu este metabolizat enzimatic. În plus, studiile clinice au arătat că nu se absoarbe la nivel sistemic. Un studiu *in vivo* de evaluare a echilibrului maselor, efectuat la șobolani, a arătat că ciclosilicatul de zirconiu sodic a fost recuperat în materiile fecale, fără nicio dovadă a absorbției sistemice. Datorită acestor factori și a insolubilității sale, nu au fost realizate studii *in vivo* sau *in vitro* care să evalueze efectele asupra enzimelor citocromului P450 (CYP450) sau a activității transportorilor.

Eliminare

Ciclosilicat de zirconiu sodic este eliminat în materiile fecale.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Fără excipienți

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Plicuri din folie laminată din PE/PEJD/LLDPE/aluminiu conținând 5 g sau 10 g pulbere

Mărimea ambalajului: 3 sau 30 de plicuri

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1173/001
EU/1/17/1173/002
EU/1/17/1173/003
EU/1/17/1173/004

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-151 85 Södertälje
Suedia

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să depună primul raport periodic actualizat privind siguranța pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lokelma 5 g pulbere pentru suspensie orală
ciclosilicat de zirconiu sodic

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare plic conține ciclosilicat de zirconiu sodic 5 g

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru suspensie orală.
3 plicuri
30 de plicuri

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE 151 85 Södertälje
Suedia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1173/001 3 plicuri
EU/1/17/1173/002 30 de plicuri

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

lokelma 5 g

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lokelma 10 g pulbere pentru suspensie orală
ciclosilicat de zirconiu sodic

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare plic conține ciclosilicat de zirconiu sodic 10 g

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru suspensie orală.
3 plicuri
30 de plicuri

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

AstraZeneca AB
SE 151 85 Södertälje
Suedia

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1173/003 3 plicuri
EU/1/17/1173/004 30 de plicuri

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

lokelta 10 g

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI
PLIC**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

Lokelma 5 g pulbere pentru suspensie orală
ciclosilicat de zirconiu sodic
Administrare orală

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Pentru deschidere, tăiați în locul marcat.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

Fiecare plic conține 5 g

6. ALTE INFORMAȚII

AstraZeneca

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE IMEDIATE MICI
PLIC**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE
ADMINISTRARE**

Lokelma 10 g pulbere pentru suspensie orală
ciclosilicat de zirconiu sodic
Administrare orală

2. MODUL DE UTILIZARE

Pentru deschidere, tăiați în locul marcat.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

Fiecare plic conține 10 g

6. ALTE INFORMAȚII

AstraZeneca

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Lokelma 5 g pulbere pentru suspensie orală Lokelma 10 g pulbere pentru suspensie orală ciclosilicat de zirconiu sodic

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte să începeți să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Lokelma și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Lokelma
3. Cum să luați Lokelma
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Lokelma
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Lokelma și pentru ce se utilizează

Lokelma conține substanța activă ciclosilicat de zirconiu sodic.

Lokelma este utilizat pentru a trata hiperkaliemia, la adulți. Hiperkaliemia însemna ca există o concentrația de potasiu din sânge crescută.

Lokelma scade valorile mari ale potasiului din organism și ajută la menținerea acestuia la valori normale. Pe măsură ce trece prin stomac și intestin, Lokelma se leagă de potasiu și cele două sunt transportate împreună în afara corpului în scaune, scăzând cantitatea de potasiu din organism.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Lokelma

Nu luați Lokelma

- Dacă sunteți alergic la substanța activă

Atenționări și precauții

Monitorizarea

Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă vor verifica valorile potasiului din sânge înainte să începeți să luați acest medicament:

- Aceasta pentru a fi siguri că luați doza corectă. Doza poate fi crescută sau scăzută pe baza concentrației potasiului din sângele dumneavoastră.
- Tratamentul poate fi oprit dacă valoarea potasiului din sânge scade prea mult.

Atunci când luați Lokelma, comunicați medicului sau asistentei dumneavoastră dacă

- este necesar să efectuați o radiografie cu raze X, deoarece Lokelma poate afecta interpretarea rezultatelor.
- aveți o durere abdominală bruscă sau severă, deoarece aceasta poate fi indiciul unei probleme observate în cazul altor medicamente care acționează în tractul gastrointestinal.

Copii și adolescenți

Nu dați acest medicament copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani. Aceasta din cauză că efectele Lokelma la copii și adolescenți nu sunt cunoscute.

Lokelma împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

În special, informați-i despre orice medicament care ar putea să modifice valorile potasiului din sânge, deoarece ar putea fi nevoie să vă modifice doza de Lokelma. Acestea includ:

- diuretice (medicamente care cresc producția de urină)
- inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA) cum este enalapril și blocanți ai receptorilor de angiotensină al căror nume se termină cu sartan (medicamente pentru tensiune arterială crescută și probleme ale inimii)
- inhibitori de renină – așa cum este aliskiren (pentru tensiune arterială crescută)

Dacă oricare dintre acestea se aplică pentru dumneavoastră (sau dacă nu sunteți sigur), spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte să luați acest medicament.

Sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu luați acest medicament în timpul sarcinii deoarece nu există informații despre utilizarea acestui medicament în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu sunt anticipate efecte asupra nou-născuților/copiilor deoarece expunerea sistemică a femeilor care alăptează la Lokelma este neglijabilă. Lokelma poate fi utilizată în timpul alăptării.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Acest medicament nu are sau are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

3. Cum să luați Lokelma

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Cât de mult să luați

Doza de început – pentru a ajusta valorile mari ale potasiului la normal:

- Doza recomandată este 10 g – luată de trei ori pe zi.
- Medicamentul intră în acțiune după o zi sau două.
- Nu luați această doză de început mai mult de trei zile.

Doza de întreținere – pentru a păstra valorile potasiului în limitele normalului al, după ce a fost redus:

- Doza recomandată este 5 g – luată o dată pe zi.
- Medicul dumneavoastră va decide dacă aveți nevoie de o doză mai mare (10 g odată pe zi) sau mai mică decât aceasta (5 g în orice altă zi).
- Nu luați doza de întreținere mai mult de 10 g o dată pe zi.

Administrarea acestui medicament

- Încercați să luați Lokelma la aceeași oră în fiecare zi.
- Puteți să luați acest medicament cu sau fără alimente.

Cum să luați

- Deschideți plicul și turnați pulberea într-un pahar cu aproximativ 45 ml de apă plată (ne-carbonată).
- Amestecați bine și beți lichidul lipsit de gust imediat.
- Pulberea nu se dizolvă în apă și apare ca un lichid tulbure. Pulberea albă se va depune repede pe pahar. Dacă se întâmplă acest lucru, amestecați lichidul din nou cu apă și beți-l pe tot.
- Clătiți paharul cu mai multă apă și beți-l pe tot pentru a lua tot medicamentul.

Dacă luați mai mult Lokelma decât trebuie:

Discutați imediat cu un medic dacă luați mai mult din acest medicament decât trebuie. Nu luați mai mult decât dacă ați discutat cu un doctor.

Dacă uitați să luați Lokelma

- Dacă uitați să luați o doză din acest medicament, treceți peste doza uitată.
- Luați următoarea doză în mod obișnuit, la momentul stabilit.
- Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Lokelma

Nu reduceți doza și nu încetați să luați acest medicament fără să discutați cu medicul care vi l-a prescris. Aceasta deoarece ați putea avea din nou un nivel crescut de potasiu în sânge.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă experimentați oricare din următoarele reacții adverse (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- începeți să vă simțiți obosit sau aveți slăbiciune sau crampe musculare – acestea ar putea fi un semn că valoarea potasiu din sânge este prea scăzută. Discutați cu medicul dumneavoastră imediat dacă aceste simptome devin severe.
- încep să se acumuleze fluide în țesuturi, cu apariția unor edeme (umflături) oriunde în organism (de obicei la nivelul picioarelor și gleznelor).

Necunoscută (frecvența nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile).

- începeți să aveți durere sau disconfort abdominal, greață, vărsături, diaree sau constipație.
- începeți să simțiți mâncărime sau să observați eritem sau descuamare a pielii.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V*. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Lokelma

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și plic după 'EXP'. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Lokelma

Substanța activă este ciclosilicat de zirconiu sodic.

Lokelma 5 g pulbere pentru suspensie orală

Fiecare plic conține ciclosilicat de zirconiu sodic 5 g.

Lokelma 10 g pulbere pentru suspensie orală

Fiecare plic conține ciclosilicat de zirconiu sodic 10 g.

Nu există alte componente în acest medicament.

Cum arată Lokelma și conținutul ambalajului

Pulberea pentru suspensie orală este albă, prezintă curgere liberă, fără reziduuri și particule. Este conținută într-un plic.

Lokelma 5 g pulbere pentru suspensie orală

Fiecare plic conține 5 g pulbere.

Lokelma 10 g pulbere pentru suspensie orală

Fiecare plic conține 10 g pulbere.

Plicurile sunt disponibile în cutie cu 3 sau 30 de plicuri.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suedia

Fabricantul

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-15185 Södertälje
Suedia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tel: +32 2 370 48 11

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Danmark

AstraZeneca A/S
Tlf: +45 43 66 64 62

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 41 03 7080

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

AstraZeneca Farmacéutica Spain, S.A.
Tel: +34 91 301 91 00

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

AstraZeneca Pharmaceuticals (Ireland) Ltd
Tel: +353 1609 7100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 9801 1

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Luxembourg/Luxemburg

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 370 48 11

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 245 73 00

Portugal

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 434 61 00

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige

AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

United Kingdom

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente: <http://www.ema.europa.eu/>