

**PŘÍLOHA I**

**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## **1. NÁZEV PŘÍPRAVKU**

Lokelma 5 g prášek pro perorální suspenzi  
Lokelma 10 g prášek pro perorální suspenzi

## **2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ**

Lokelma 5 g prášek pro perorální suspenzi  
Jeden sáček obsahuje natrii zirconii cyclosilicas 5 g.

Lokelma 10 g prášek pro perorální suspenzi  
Jeden sáček obsahuje natrii zirconii cyclosilicas 10 g.

## **3. LÉKOVÁ FORMA**

Prášek pro perorální suspenzi.

Bílý sypký prášek bez nečistot a částic.

## **4. KLINICKÉ ÚDAJE**

### **4.1 Terapeutické indikace**

Přípravek Lokelma je indikován k léčbě hyperkalemie u dospělých pacientů (viz body 4.4 a 5.1).

## 4.2 Dávkování a způsob podání

### Dávkování

#### Dospělí včetně starších pacientů

##### *Korekční fáze*

Doporučená zahajovací dávka přípravku Lokelma je 10 g podávaná třikrát denně perorálně jako suspenze ve vodě. Jakmile je dosaženo normokalemie, je třeba udržovat léčebný režim následovně (viz níže).

Normokalemie je obvykle dosaženo během 24 až 48 hodin. Pokud mají pacienti stále hyperkalemii po 48 hodinách léčby, je třeba pokračovat ve stejném léčebném režimu dalších 24 hodin. Není-li normokalemie dosaženo po 72 hodinách léčby, je třeba zvážit jiný způsob léčby.

##### *Udržovací fáze*

Když je dosaženo normokalemie, má být stanovena minimální účinná dávka přípravku Lokelma, aby se zabránilo opakování hyperkalemie. Doporučuje se podávat počáteční dávku ve výši 5 g jednou denně, s možností titrace až na 10 g jednou denně, nebo snižování dávky až na 5 g jednou za dva dny, podle potřeby, aby se udržela normální hladina draslíku. Dávka pro udržovací léčbu nemá překročit 10 g jednou denně.

Hladina draslíku v séru se má v průběhu léčby pravidelně kontrolovat. Frekvence kontrol závisí na řadě faktorů včetně užívání jiných léků, progresu chronického onemocnění ledvin a příjmu draslíku potravou.

V případě výskytu závažné hypokalemie musí být užívání přípravku Lokelma přerušeno a pacient musí být znovu vyšetřen.

##### Vynechaná dávka

Jestliže pacient vynechá dávku, má být poučen, aby užil další obvyklou dávku v obvyklém čase.

##### Zvláštní populace

###### *Pacienti s poruchou funkce ledvin/jater*

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater není třeba měnit dávkování.

###### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Lokelma u dětí a dospívajících (< 18 let) nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

##### Způsob podání

K perorálnímu podání.

Je třeba vyprázdnit celý obsah sáčku do sklenice obsahující přibližně 45 ml vody a dobře promíchat. Prášek se nerozpustí. Tekutina bez chuti se vypije, dokud je zakalená. V případě, že došlo k sedimentaci, je nutné tekutinu znovu zamíchat. Je nutné vypít celý obsah.

Suspenzi lze užívat s jídlem i bez jídla.

## 4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku.

#### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

##### Hladina draslíku v séru

Draslík v séru má být sledován, pokud je to klinicky indikováno, včetně situací, kdy dochází ke změnám u léčivých přípravků, které ovlivňují sérové koncentrace draslíku (např. inhibitory systému renin-angiotensin-aldosteron (RAAS) nebo diuretika) a po titraci dávky přípravku Lokelma.

##### Hypokalemie

Může být pozorována hypokalemie (viz bod 4.8). V těchto případech je nutné titrovat dávku, jak je popsáno v dávkování pro udržovací fázi léčby, aby se zabránilo středně těžké až těžké hypokalemii. U pacientů s těžkou hypokalemií má být léčba přípravkem Lokelma přerušena a pacient má být znovu vyšetřen.

##### Prodloužení intervalu QT

Během korekční fáze hyperkalemie může být pozorováno prodloužení intervalu QT jako fyziologický důsledek poklesu koncentrace draslíku v séru.

##### Riziko interakce s rentgenovým zářením

Cyklický křemičitan sodno-zirkoničitý může být densní pro rentgenové záření. Toto má mít na paměti radiolog, který provádí u pacienta rentgen břicha.

##### Intestinální perforace

V současné době není známo riziko intestinální perforace při použití přípravku Lokelma. Nebyly hlášeny žádné případy intestinální perforace ve spojitosti s přípravkem Lokelma. Vzhledem k tomu, že byly hlášeny případy intestinální perforace u polymerů, které působí v gastrointestinálním traktu, je třeba zvláštní opatrnosti při projevech a symptomech souvisejících s intestinální perforací.

##### Omezení klinických údajů

###### Pacienti na dialýze

Přípravek Lokelma nebyl studován u dialyzovaných pacientů.

##### Závažná hyperkalemie

Existují pouze omezené údaje u pacientů s koncentrací draslíku v séru vyšší než 6,5 mmol/l.

##### Dlouhodobá expozice

Klinické studie s přípravkem Lokelma nezahrnují expozici delší než jeden rok.

#### 4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

##### Vliv jiných léčivých přípravků na cyklický křemičitan sodno-zirkoničitý

Vzhledem k tomu, že se cyklický křemičitan sodno-zirkoničitý neabsorbuje ani není metabolizován, neočekává se vliv jiných léčivých přípravků na účinek přípravku Lokelma.

##### Vliv cyklického křemičitanu sodno-zirkoničitého na jiné léčivé přípravky

Vzhledem k tomu, že se cyklický křemičitan sodno-zirkoničitý neabsorbuje ani není metabolizován, je vliv na účinek nebo na vazbu jiných léčivých přípravků omezen. Cyklický křemičitan sodno-zirkoničitý může přechodně zvýšit žaludeční pH tím, že absorbuje vodíkové ionty a může vést ke změnám v rozpustnosti a kinetice absorpce souběžně podávaných léčivých přípravků, u kterých je rozpustnost závislá na pH. V klinické studii lékových interakcí prováděné na zdravých dobrovolnících, nevedlo současné podávání amlodipinu, klopidogrelu, atorvastatinu, furosemidu, glipizidu, warfarinu, losartanu nebo levothyroxinu ke klinicky významným lékovým interakcím a není nutná úprava dávky. V souladu s dalšími modifikátory žaludeční kyseliny, hodnoty  $C_{max}$  a AUC dabigatranu byly přibližně o 40 % nižší při současném podávání cyklického křemičitanu sodno-zirkoničitého, avšak cyklický křemičitan sodno-zirkoničitý se může podávat současně bez nutnosti úpravy dávky dabigatranu.

#### 4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

## Těhotenství

Nejsou dostupné žádné údaje o podávání cyklického křemičitanu sodno-zirkoničitého těhotným ženám. Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky s ohledem na reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Jako preventivní opatření je lépe se vyhnout užívání přípravku Lokelma v průběhu těhotenství.

## Kojení

V postnatální studii na laboratorních potkanech, neměla expozice cyklického křemičitanu sodno-zirkoničitého samic vliv na postnatální vývoj. Vzhledem ke svým fyzikálně chemickým vlastnostem není cyklický křemičitan sodno-zirkoničitý systémově absorbován a neočekává se, že je vylučován do mateřského mléka. Neočekávají se žádné nežádoucí účinky na kojené děti, protože systémová expozice kojících žen k cyklickému křemičitanu sodno-zirkoničitému je zanedbatelná. Přípravek Lokelma lze užívat v průběhu kojení.

## Fertilita

Nebyly zjištěny nežádoucí účinky na vývoj embrya a plodu u laboratorních potkanů nebo králíků.

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Přípravek Lokelma nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

## **4.8 Nežádoucí účinky**

### Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky byly hypokalemie (2,3 %) a příhody související s edémy (5,7 %).

### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Bezpečnostní profil přípravku Lokelma byl hodnocen v klinických studiích zahrnujících 1760 pacientů, z nichž 430 bylo léčeno přípravkem Lokelma po dobu jednoho roku.

Nežádoucí účinky zjištěné v kontrolovaných klinických studiích jsou uvedeny v tabulce 1. Následující konvence byla použita k vyjádření četnosti nežádoucích účinků. Frekvence jsou definovány jako: velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1000$ ) nebo velmi vzácné ( $< 1/10000$ ), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

**Tabulka 1. Seznam nežádoucích účinků v klinických studiích**

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Časté</b>
Poruchy metabolismu a výživy	Hypokalemie
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Příhody související s edémy

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### Hypokalemie

V klinických studiích se hypokalemie projevila u 2,3 % pacientů s hladinou draslíku v séru menší než 3,5 mmol/l, což bylo řešitelné úpravou dávky nebo vysazením přípravku Lokelma.

#### Příhody související s edémy

Příhody související s edémy, zahrnující předávkování tekutinami, zadržování tekutin, generalizovaný edém, hypervolemii, lokalizovaný otok, edém, periferní edém, periferní edém, byly hlášeny u 5,7% pacientů užívajících přípravek Lokelma. Tyto nežádoucí účinky byly pozorovány pouze v udržovací fázi a byly častěji zaznamenány u pacientů léčených dávkou 15 g. Až 53 % těchto nežádoucích účinků bylo řešitelných zahájením léčby diuretiky nebo úpravou dávky diuretika; ostatní případy léčbu nevyžadovaly.

### Dlouhodobá expozice (předběžné údaje)

V probíhající otevřené klinické studii u 751 subjektů s přípravkem Lokelma podávaným po dobu až 1 roku byly hlášeny následující příhody, které podle zkoušejících souvisely s přípravkem Lokelma: gastrointestinální příhody (zácpa, průjem, bolest břicha/distenze, nauzea a zvracení) a hypersenzitivní reakce (vyrážka, pruritus a dermatitida). Kauzální vztah mezi těmito příhodami a přípravkem Lokelma nebyl zatím potvrzen.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

Předávkování cyklickým křemičitanem sodno-zirkoničitým může vést k hypokalemii. Hladina draslíku v séru má být kontrolována a draslík doplněn podle potřeby.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: léčiva k terapii hyperkalemie a hyperfosfatemie,  
ATC kód: V03AE10

#### Mechanismus účinku

Cyklický křemičitan sodno-zirkoničitý je nevstřebatelný nepolymerní anorganický prášek s jednotnou mikroporézní strukturou, která přednostně zachycuje draslík výměnou za kationty vodíku a sodíku. Cyklický křemičitan sodno-zirkoničitý je v podmínkách *in-vitro* vysoce selektivní pro ionty draslíku a to i za přítomnosti jiných kationtů, jako je vápník a hořčík. Cyklický křemičitan sodno-zirkoničitý zachycuje draslík v celém gastrointestinálním traktu a snižuje koncentraci volného draslíku v GI lumen, čímž se snižuje hladina draslíku v séru a zvyšuje vylučování draslíku stolicí, a tak se upravuje hyperkalemie.

#### Farmakodynamické účinky

Cyklický křemičitan sodno-zirkoničitý začíná snižovat koncentrace draslíku v séru již 1 hodinu po podání a normokalemie je obvykle dosaženo během 24 až 48 hodin. Cyklický křemičitan sodno-zirkoničitý nemá vliv na sérové koncentrace vápníku nebo hořčíku, nebo na vylučování sodíku močí. Existuje těsná korelace mezi jednotlivými výchozími sérovými koncentracemi draslíku a velikostí účinku; u pacientů s vyšší výchozí sérovou koncentrací draslíku; u pacientů s vyšší výchozí sérovou koncentrací draslíku dochází k většímu snížení sérové koncentrace draslíku. Následkem snížené sérové koncentrace draslíku dochází ke snížení vylučování draslíku močí. Ve studii se zdravými jedinci, kterým byl podáván přípravek Lokelma 5 g nebo 10 g jednou denně po dobu čtyř dnů, bylo na dávce závislé snížení sérové koncentrace draslíku a celkového vylučování draslíku do moči doprovázeno středním zvýšením vylučování draslíku do stolice. Nebyly pozorovány statisticky významné změny vylučování sodíku do moči.

Nebyly provedeny studie prokazující rozdíly ve farmakodynamice cyklického křemičitanu sodno-zirkoničitého po podání s jídlem nebo bez jídla.

Podávání cyklického křemičitanu sodno-zirkoničitého také prokázalo, že váže amonné kationty *in-vitro* a *in-vivo*, a tím je odstraňuje a zvyšuje hladinu bikarbonátu v séru. U pacientů léčených přípravkem Lokelma 5 g jednou denně, došlo k nárůstu hladiny bikarbonátu o 1,1 mmol/l, o 2,3 mmol/l při podávání 10 g jednou denně a o 2,6 mmol/l při podávání 15 g jednou denně v porovnání s průměrným nárůstem o 0,6 mmol/l u pacientů, kteří dostávali placebo. V případě, že

ostatní faktory ovlivňující systém renin a aldosteron nejsou pod kontrolou, vedlo podávání přípravku Lokelma ke snížení průměrné sérové koncentrace aldosteronu (rozmezí: -30 % až -31 %) ve srovnání s placebem (+14 %). Nebyl zjištěn systematický účinek na systolický a diastolický krevní tlak.

Dále bylo pozorováno průměrné snížení dusíku močoviny krvi (BUN) ve skupinách při podávání 5 g (-1,1 mg/dl) a 10 g (-2,0 mg/dl) třikrát denně ve srovnání s malým průměrným vzestupem ve skupině s placebem (0,8 mg/dl) a ve srovnání se skupinami s nízkou dávkou cyklického křemičitanu sodno-zirkoničitého (0,3 mg/dl).

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Ve třech randomizovaných dvojitě zaslepených placebem kontrolovaných klinických studiích byly prokázány hypokalemické účinky přípravku Lokelma u pacientů s hyperkalemií v souvislosti s chronickým onemocněním ledvin (75 % s odhadovanou glomerulární filtrační rychlostí (eGFR) 4-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), srdečním selháním (40 % NYHA I-IV), onemocněním diabetes mellitus (61 % typu 1-2) a pacientů užívajících inhibitory RAAS (68 %). Všechny tři studie testovaly iniciální účinek přípravku Lokelma na korekci hyperkalemie v průběhu 48 hodin a dvě studie též testovaly udržování navozené normokalemie. Dvě otevřené studie jako extenze předchozích dále testovaly dlouhodobou bezpečnost přípravku Lokelma. Těchto 5 studií zahrnovalo 1760 pacientů, kterým byl podáván přípravek Lokelma; z toho 430 pacientů užívalo přípravek Lokelma po dobu nejméně 360 dnů. V těchto studiích snížilo podávání přípravku Lokelma sérové koncentrace draslíku a bylo dosaženo normokalemie bez ohledu na základní příčinu hyperkalemie, věk, pohlaví, rasu, komorbiditu nebo souběžné užívání inhibitorů RAAS. Nebyla zavedena dietní omezení; pacienti byli poučeni, aby pokračovali v obvyklém způsobu stravování bez jakýchkoliv specifických úprav.

#### Studie 1

##### *Dvoufázová placebem kontrolovaná korekční a udržovací studie*

Dvoufázová dvojitě zaslepená randomizovaná placebem kontrolovaná klinická studie u 753 pacientů (průměrný věk 66 let, rozmezí 22 až 93 let) s hyperkalemií (5,0 až ≤ 6,5 mmol/l, výchozí průměrná hodnota draslíku 5,3 mmol/l) zahrnovala pacienty s chronickým onemocněním ledvin, se srdečním selháním, s onemocněním diabetes mellitus a pacienty léčené inhibitorem RAAS.

Během korekční fáze byli pacienti randomizováni do skupiny s přípravkem Lokelma (1,25 g, 2,5 g, 5 g nebo 10 g) nebo placebem podávanými třikrát denně po dobu prvních 48 hodin (tabulka 2).

**Tabulka 2. Korekční fáze (Studie 1): Podíl subjektů s normokalemií po 48 hodinách podávání přípravku Lokelma**

	Placebo	Dávka přípravku Lokelma (třikrát denně)			
		1,25 g	2,5 g	5 g	10 g
n	158	154	141	157	143
Výchozí hodnota draslíku v séru, mmol/l	5,3	5,4	5,4	5,3	5,3
Normokalemie po 48 hodinách, %	48	51	68	78	86
Hodnota p vs. placebo		NS	< 0,001	< 0,001	< 0,001

NS (not significant): statisticky nevýznamné

Podávání přípravku Lokelma 10 g třikrát denně snížilo sérovou koncentraci draslíku po 48 hodinách o -0,7 mmol/l (p < 0,001 vs. placebo); statisticky významné snížení hladiny draslíku o 14 % bylo pozorováno 1 hodinu po podání první dávky. Pacienti s vyšší výchozí hladinou draslíku měli větší odpověď na přípravek Lokelma. U pacientů s vyšší hladinou draslíku než 5,5 mmol/l před léčbou (průměrná výchozí hodnota 5,8 mmol/l) byl pozorován průměrný pokles o 1,1 mmol/l za 48 hodin, zatímco u pacientů s výchozí hladinou draslíku 5,3 mmol/l nebo nižší vykazovali průměrné snížení o 0,6 mmol/l při nejvyšší dávce.

Pacienti, kteří po podání přípravku Lokelma během korekční fáze dosáhli normokalemie, byli znovu randomizováni, aby užívali placebo nebo stejnou dávku přípravku Lokelma jednou denně, kterou užívali třikrát denně během korekční fáze (tabulka 3).

**Tabulka 1. Udržovací fáze (12 dnů, Studie 1): Průměrný počet dnů normokalemie**

Dávka přípravku Lokelma během korekční fáze	Udržovací fáze léčby (jednou denně)				Hodnota p vs. placebo
	Placebo		Lokelma		
	n	Dny	n	Dny	
1,25 g třikrát denně	41	7,6	49	7,2	NS
2,5 g třikrát denně	46	6,2	54	8,6	0,008
5 g třikrát denně	68	6,0	64	9,0	0,001
10 g třikrát denně	61	8,2	63	10,2	0,005

NS (not significant): statisticky nevýznamné

Na konci udržovací fáze, kdy se již přípravek Lokelma nepodával, se průměrná hladina draslíku zvýšila a přiblížila se výchozím hodnotám.

### Studie 2

#### *Vícefázová placebem kontrolovaná udržovací studie s extenzí studie*

V korekční fázi studie, která zahrnovala 258 pacientů s hyperkalemií (výchozí průměrná hodnota 5,6, rozmezí 4,1-7,2 mmol/l), bylo podáváno 10 g přípravku Lokelma třikrát denně po dobu 48 hodin. Snížení hladiny draslíku bylo pozorováno jednu hodinu po první dávce přípravku Lokelma 10 g. Medián doby dosažení normokalemie byl 2,2 hodiny a 66 % pacientů dosáhlo normokalemie v průběhu 24 hodin a 88 % pacientů v průběhu 48 hodin. Odpověď byla větší u pacientů se závažnou hyperkalemií; hladina draslíku v séru klesla o 0,8; 1,2; resp. 1,5 mmol/l u pacientů s výchozí hladinou draslíku v séru < 5,5; 5,5-5,9; resp. ≥ 6,0 mmol/l.

Pacienti, kteří dosáhli normokalemie (hladina draslíku mezi 3,5 a 5 mmol/l), byli randomizováni v dvojité zaslepeném uspořádání studie do jedné ze tří větví s dávkami přípravku Lokelma [5 g (n=45), 10 g (n=51), nebo 15 g (n=56)], nebo dostávali placebo (n=85) vždy jednou denně po dobu 28 dnů (dvojité zaslepená randomizovaná výstupní fáze).

Podíl subjektů s průměrnou hladinou draslíku v séru < 5,1 mmol/l v období studijních dnů 8 až 29 (3týdenní období) byl vyšší u podávání dávky přípravku Lokelma 5 g, 10 g a 15 g jednou denně (resp. 80 %, 90 %, resp. 94 %), ve srovnání s placebem (46 %). Došlo k průměrnému snížení hladiny draslíku v séru o -0,77 mmol/l; -1,10 mmol/l; -1,19 mmol/l, resp. -0,44 mmol/l a podíl subjektů s normokalemií byl 71 %, 76 %, 85 %, resp. 48 % při dávce přípravku Lokelma 5 g, 10 g, 15 g jednou denně, resp. ve skupině s placebem.

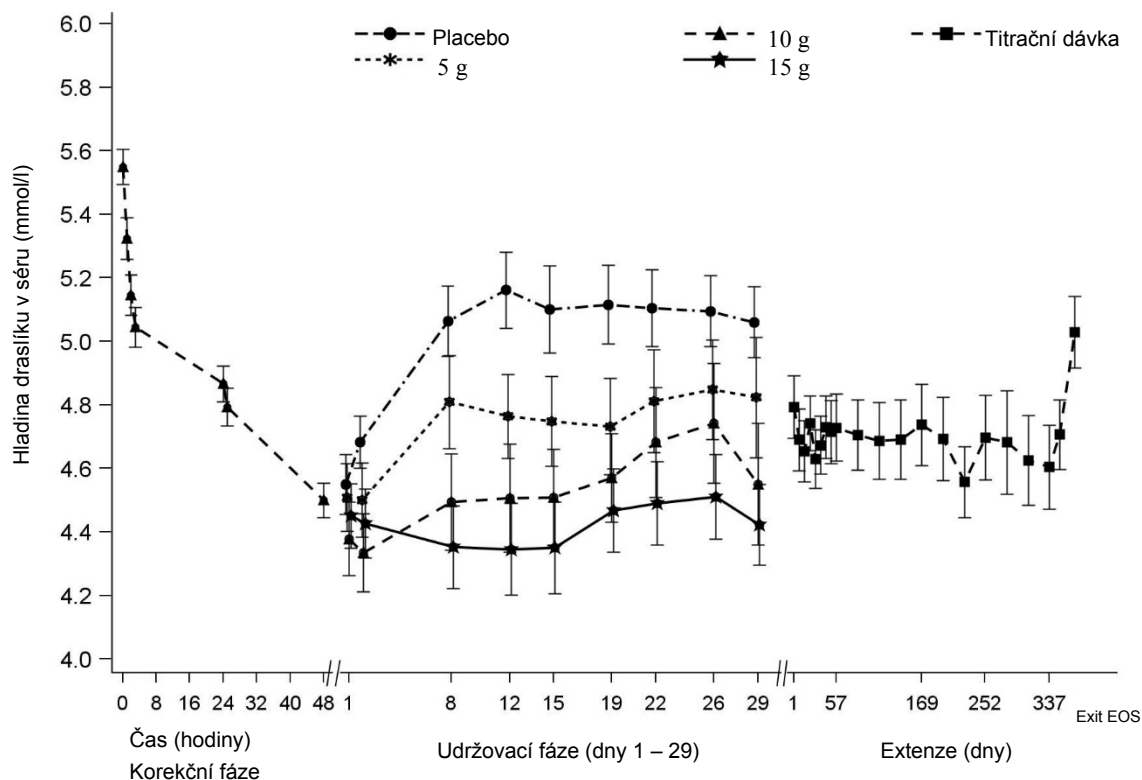
Výsledky extenze udržovací fáze studie s titrací dávky přípravku Lokelma (otevřená fáze studie): 123 pacientů vstoupilo do otevřené 11měsíční fáze studie. Podíl subjektů s průměrnou hladinou draslíku v séru < 5,1 mmol/l byl 88 %, průměrná hladina draslíku v séru byla 4,66 mmol/l a podíl měření s hladinou draslíku v séru nižší než 3,5 mmol/l byl menší než 1 %; v rozmezí 3,5 až 5,1 mmol/l byl 77 % a v rozmezí 3,5 až 5,5 mmol/l byl 93 %, bez ohledu na jiné faktory, které mohou ovlivnit hladinu draslíku v séru. Léčba byla ukončena při ukončení studie (den 365).

Odhad času do relapsu pro udržovací fázi studie ukazuje na závislost času do relapsu na dávce podle Kaplan-Meierovy křivky s mediánem času pro dávku 5 g v rozmezí 4 až 21 dnů v závislosti na výchozí hodnotě draslíku v séru. Hladina draslíku v séru se má periodicky monitorovat a dávka přípravku Lokelma titrovat tak, jak je popsáno v bodě 4.2 Dávkování a způsob podání.



Obrázek 1 ukazuje střední hladiny draslíku v séru v korekční a udržovací fázi a extenzi studie.

**Obrázek 1. Korekční a udržovací fáze studie a extenze (Studie 2): střední hladiny draslíku v séru**



### Studie 3

#### *Studie u pacientů s chronickým onemocněním ledvin s hyperkalemií*

Tato dvojitě zaslepená placebem kontrolovaná studie se zvyšujícími se dávkami zahrnující devadesát 90 pacientů (60 pacientů užívajících přípravek Lokelma; 30 kontrola) s chronickým onemocněním ledvin (s hodnotou eGFR 30-60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) a s hyperkalemií (výchozí hodnota draslíku v séru 5,2 mmol/l, rozmezí 4,6-6 mmol/l). Pacienti byli randomizováni do větve se zvyšující se dávkou přípravku Lokelma (0,3 g; 3 g a 10 g) nebo větve s placebem, podávané třikrát denně s jídlem po dobu dvou až čtyř dnů. Primárním cílem studie bylo sledování rychlosti změny hladiny draslíku v séru oproti výchozímu stavu během úvodních 2 dnů léčby. Studie dosáhla primárního cílového parametru účinnosti u dávek 3 g a 10 g přípravku Lokelma ve srovnání s placebem. Při podávání přípravku Lokelma 10 g, resp. 3 g bylo průměrné maximální snížení o 0,92 mmol/l, resp. 0,43 mmol/l. Sběr moči po dobu dvaceti čtyř hodin prokázal, že přípravek Lokelma snížil vylučování draslíku močí oproti výchozímu stavu; -15,8 mmol/24 h ve srovnání s placebem +8,9 mmol/24 h ( $p < 0,001$ ). Vylučování sodíku zůstalo nezměněno ve srovnání s placebem (10 g, +25,4 mmol/24 h ve srovnání s placebem +36,9 mmol/24 h (NS)).

### Studie 4

#### *Pokračující otevřená udržovací studie*

V otevřené udržovací studii (až 12 měsíců) zaměřené na stanovení bezpečnosti a účinnosti přípravku Lokelma u pacientů s hyperkalemií byla pacientům podávána dávka 5 g jednou denně a mohla být titrována až na dávku 15 g jednou denně nebo na dávku 5 g jednou za dva dny k udržení normokalemie. Podíl pacientů se střední koncentrací draslíku  $< 5,1$  mmol/l, resp.  $< 5,5$  mmol/l v měsících 3 až 12 byl 89,0 %, resp. 98,8 %.

### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Lokelma u jedné nebo více podskupin pediatrické populace obou pohlaví s hyperkalemií od narození až do 18 let (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Cyklický křemičitan sodno-zirkoničitý je anorganická nerozpustná sloučenina, která nepodléhá enzymatickému metabolismu. Klinické studie dále ukázaly, že není systémově absorbována. *In-vivo* bilanční studie s laboratorními potkany ukázala, že cyklický křemičitan sodno-zirkoničitý byl nalezen ve stolici bez známek systémové absorpce. Vzhledem k těmto údajům a nerozpustnosti nebyly provedeny *in-vivo* nebo *in-vitro* studie, které by zkoumaly jeho účinek na enzymy cytochromu P450 (CYP450) nebo aktivitu transportérů.

### Eliminace

Cyklický křemičitan sodno-zirkoničitý je eliminován stolicí.

## 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu, reprodukční a vývojové toxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

Žádné.

### 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

### 6.3 Doba použitelnosti

3 roky

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### 6.5 Druh obalu a obsah balení

5 nebo 10 g prášku v laminovaných sáčcích z PET/LDPE/LLDPE/Al.

Velikost balení: 3 nebo 30 sáčků

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

## 7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/17/1173/001

EU/1/17/1173/002

EU/1/17/1173/003

EU/1/17/1173/004

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace:

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

AstraZeneca AB  
Gärtnavägen  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci předloží první pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**



**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU**

**VNĚJŠÍ KRABIČKA**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lokelma 5 g prášek pro perorální suspenzi  
natrii zirconii cyclosilicas

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jeden sáček obsahuje natrii zirconii cyclosilicas 5 g.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Prášek pro perorální suspenzi  
3 sáčky  
30 sáčků

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/17/1173/001 3 sáčky

EU/1/17/1173/002 30 sáčků

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

lokelma 5 g

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:

SN:

NN:

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU****VNĚJŠÍ KRABIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Lokelma 10 g prášek pro perorální suspenzi  
natrii zirconii cyclosilicas

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jeden sáček obsahuje natrii zirconii cyclosilicas 10 g.

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK****4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

Prášek pro perorální suspenzi.

3 sáčky

30 sáčků

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.  
Perorální podání

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ****8. POUŽITELNOST**

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ****10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/17/1173/003 3 sáčky  
EU/1/17/1173/004 30 sáčků

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

lokelma 10 g

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**SÁČEK**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA PODÁNÍ**

Lokelma 5 g prášek pro perorální suspenzi  
natrii zirconii cyclosilicas  
Perorální podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

Otevřete odstřížením v horní části.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

Jeden sáček obsahuje 5 g.

**6. JINÉ**

AstraZeneca

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**SÁČEK**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA PODÁNÍ**

Lokelma 10 g prášek pro perorální suspenzi  
natrii zirconii cyclosilicas  
Perorální podání

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

Otevřete odstřížením v horní části.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

Jeden sáček obsahuje 10 g.

**6. JINÉ**

AstraZeneca

## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro pacienta**

### **Lokelma 5 g prášek pro perorální suspenzi Lokelma 10 g prášek pro perorální suspenzi natrii zirconii cyclosilicas**

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci**

1. Co je přípravek Lokelma a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Lokelma užívat
3. Jak se přípravek Lokelma užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Lokelma uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Lokelma a k čemu se používá**

Přípravek Lokelma obsahuje účinnou látku cyklický křemičitan sodno-zirkoničitý.

Přípravek Lokelma se používá k léčbě hyperkalemie u dospělých. Hyperkalemie je vyjádřením pro vysokou hladinu draslíku v krvi.

Přípravek Lokelma snižuje vysokou hladinu draslíku v těle a pomáhá ji udržovat na normální úrovni. Přípravek Lokelma zachycuje draslík, když prochází žaludkem a střevy, a navázaný draslík se spolu s přípravkem vylučuje stolicí a tím se snižuje množství draslíku v těle.



## 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Lokelma užívat

### Neužívejte přípravek Lokelma

- jestliže jste alergický(á) na léčivou látku.

### Upozornění a opatření

#### Vyšetření

Lékař nebo zdravotní sestra Vám budou kontrolovat hladinu draslíku v krvi před zahájením léčby tímto přípravkem:

- Je to proto, aby se ujistili o správném dávkování. Dávka může být zvýšena nebo snížena na základě hladiny draslíku ve Vaší krvi.
- Léčba může být přerušena, jestliže hladina draslíku v krvi příliš poklesne.

Během užívání přípravku Lokelma, informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru, jestliže:

- máte jít na rentgen, protože přípravek Lokelma může ovlivnit vyhodnocení výsledků.
- Náhle nebo silně Vás začne bolet břicho, neboť může jít o projevy, které byly pozorovány u jiných léčivých přípravků působících v zažívacím traktu.

### Děti a dospívající

Nepodávejte tento léčivý přípravek dětem a mladistvým do 18 let. Důvodem je, že účinky přípravku Lokelma u dětí a dospívajících nejsou známy.

### Další léčivé přípravky a přípravek Lokelma

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Zejména, informujte lékaře nebo zdravotní sestru o všech lécích, které mohou měnit hladinu draslíku v krvi, a to z toho důvodu, že se může měnit dávkování přípravku Lokelma. Tyto léky zahrnují:

- diuretika (léky používané ke zvýšení tvorby moči)
- inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE) – jako je enalapril, a blokátory receptoru pro angiotenzin, jejichž název končí na „sartan“ (léky k léčbě vysokého krevního tlaku a poruch srdce)
- inhibitory reninu jako je aliskiren (k léčbě vysokého krevního tlaku)

Pokud se Vás některý z výše uvedených bodů týká (nebo si nejste jistý(á)), informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru předtím, než začnete užívat tento přípravek.

### Těhotenství a kojení

#### Těhotenství

Neužívejte tento přípravek v průběhu těhotenství, neboť nejsou k dispozici žádné informace o použití v průběhu těhotenství.

#### Kojení

Neočekává se, že dojde k ovlivnění kojeného dítěte, neboť systémová expozice kojící matky přípravkem Lokelma je zanedbatelná. Přípravek Lokelma lze užívat v průběhu kojení.

### Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Lokelma nemá žádný vliv nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

## 3. Jak se přípravek Lokelma užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

## **Kolik přípravku Lokelma užívat**

Počáteční dávka – ke snížení vysoké hladiny draslíku na normální úroveň:

- Doporučená dávka přípravku je 10 g třikrát denně.
- Přípravek začíná účinkovat za jeden až dva dny.
- Neužívejte tuto počáteční dávku po dobu delší než tři dny.

Udržovací dávka – k udržení hladiny draslíku na normální úrovni, když byla snížena:

- Doporučená dávka je 5 g jednou denně.
- Lékař může rozhodnout o zvýšení dávky (10 g jednou denně) nebo snížení dávky (5 g jednou za dva dny).
- Jako udržovací dávku neužívejte více než 10 g jednou denně.

## **Užívání přípravku**

- Užívejte přípravek Lokelma ve stejnou denní dobu.
- Tento přípravek můžete užívat s jídlem i bez jídla.

## **Jak se tento přípravek užívá**

- Otevřete sáček a nasype prášek do sklenice s přibližně 45 ml neperlivé vody.
- Dobře promíchejte a ihned vypijte tekutinu, která je bez chuti.
- Prášek se nerozpouští a tekutina se zdá být zakalená. Bílý prášek se ve sklenici rychle usazuje. Pokud se tak stane, tekutinu znovu zamíchejte a vypijte.
- Sklenici vypláchněte dostatečným množstvím vody a obsah znovu vypijte, abyste užil(a) celou dávku přípravku.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Lokelma, než jste měl(a)

Jestliže jste užil(a) více přípravku, než jste měl(a), poraďte se ihned s lékařem. Neužívejte více přípravku, dokud si neporadíte s lékařem.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Lokelma

- Jestliže jste zapomněl(a) užít tento přípravek, vynechejte zapomenutou dávku.
- Užijte následující dávku v obvyklém čase.
- Nezdvójnasobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Lokelma

Nesnižujte dávku tohoto přípravku nebo nepřestávejte užívat tento přípravek bez předchozí rady s lékařem, který Vám přípravek předepsal. Důvodem je, že se Vám může opět zvýšit hladina draslíku v krvi.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Informujte lékaře nebo zdravotní sestru, jestliže se objeví následující:

Časté nežádoucí účinky (mohou se vyskytnout až u 1 z 10 lidí).

- Začnete se cítit unavený(á), pociťujete svalovou slabost nebo svalové křeče. To mohou být příznaky nízké hladiny draslíku v krvi. Informujte svého lékaře okamžitě, pokud se tyto příznaky zhorší.
- Tekutiny se začnou hromadit v těle, což vede k tvorbě otoků kdekoli na těle (obvykle na nohách a v okolí kotníků).

Není známo (z dostupných údajů nelze určit).

- Začnete mít bolesti břicha nebo se necítíte dobře, pocit na zvracení, zvracení, průjem nebo zácpu.
- Začnete pociťovat svědění kůže, kůže zarudne nebo začne šupinatět.

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Lokelma uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Lokelma obsahuje**

Léčivou látkou je natrii zirconii cyclosilicas.

#### Lokelma 5 g prášek pro perorální suspenzi

Jeden sáček obsahuje natrii zirconii cyclosilicas 5 g.

#### Lokelma 10 g prášek pro perorální suspenzi

Jeden sáček obsahuje natrii zirconii cyclosilicas 10 g.

V tomto přípravku nejsou žádné další složky.

### **Jak přípravek Lokelma vypadá a co obsahuje toto balení**

Prášek pro perorální suspenzi je bílý sypký prášek, bez nečistot a částic. Dodává se v sáčku.

#### Lokelma 5 g prášek pro perorální suspenzi

Jeden sáček obsahuje 5 g prášku.

#### Lokelma 10 g prášek pro perorální suspenzi

Jeden sáček obsahuje 10 g prášku.

Sáčky se dodávají v krabičce s obsahem 3 nebo 30 sáčků.

### **Držitel rozhodnutí o registraci**

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

### **Výrobce**

AstraZeneca AB

Gärtunavägen  
SE-151 85 Södertälje  
Švédsko

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien**

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

**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.

**Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

**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

Tel: +39 02 9801 1

Puh/Tel: +358 10 23 010

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Sverige**

AstraZeneca AB  
Tel: +46 8 553 26 000

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**United Kingdom**

AstraZeneca UK Ltd  
Tel: +44 1582 836 836

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.