

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lokelma 5 g jauhe oraalisuspensiota varten
Lokelma 10 g jauhe oraalisuspensiota varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Lokelma 5 g jauhe oraalisuspensiota varten

Yksi annospussi sisältää 5 g natriumsirkoniumsyklosilikaattia
Yksi 5 g:n annospussi sisältää noin 400 mg natriumia.

Lokelma 10 g jauhe oraalisuspensiota varten

Yksi annospussi sisältää 10 g natriumsirkoniumsyklosilikaattia
Yksi 10 g:n annospussi sisältää noin 800 mg natriumia.

3. LÄÄKEMUOTO

Jauhe oraalisuspensiota varten

Valkoinen tai harmaa jauhe.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lokelma on tarkoitettu aikuisten hyperkalemian hoitoon (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Korjausvaihe

Suosittelun Lokelma-valmisteen aloitusannos on 10 g, joka annetaan suspensiona vedessä kolme kertaa vuorokaudessa suun kautta. Kun veren normaali kaliumpitoisuus on saavutettu, noudatetaan ylläpitoannostusta (ks. alla).

Tavallisesti normaali kaliumpitoisuus saavutetaan 24–48 tunnin kuluessa. Jos 48 tunnin kuluttua potilaalla todetaan edelleen hyperkalemiaa, samaa annostusta voidaan jatkaa vielä 24 tunnin ajan. Jos veren kaliumpitoisuus ei ole normalisoitunut, kun hoitoa on jatkettu 72 tuntia, on harkittava vaihtoehtoisia hoitomenetelmiä.

Ylläpitovaihe

Kun veren normaali kaliumpitoisuus on saavutettu, on pyrittävä löytämään pienin mahdollinen tehokas annos Lokelma-valmistetta hyperkalemian uusiutumisen ehkäisemiseen. Suositeltu aloitusannos on 5 g kerran vuorokaudessa. Annosta voidaan tarvittaessa suurentaa jopa 10 g:aan tai pienentää joka toinen päivä annettavaan 5 g:aan normaalin kaliumpitoisuuden ylläpitämiseksi. Ylläpito-hoidossa ei saa käyttää 10 g vuorokaudessa ylittävää annostusta.

Seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava säännöllisesti hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Unohtunut annos

Jos potilas unohtaa ottaa annoksen, häntä on neuvottava ottamaan seuraava annos tavanomaiseen aikaan.

Erityisryhmät

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Normaalia annostusta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta ja jotka eivät saa jatkuvaa hemodialyysihoitoa.

Lokelma-valmistetta annetaan dialyysipotilaille vain dialyysihoidon välipäivinä. Suositeltu aloitusannos on 5 g kerran vuorokaudessa. Veren normaalin kaliumpitoisuuden (4,0–5,0 mmol/l) saavuttamiseksi annosta voidaan suurentaa tai pienentää viikoittain siten, että annoksen muuttaminen perustuu pidemmän dialyysivälin jälkeen ennen dialyysia mitattuun seerumin kaliumpitoisuuteen. Annosta voidaan muuttaa yhden viikon välein 5 g:n lisäyksin niin, että annos on enintään 15 g kerran vuorokaudessa dialyysihoidon välipäivinä. Annoksen säätämisen aikana suositellaan seerumin kaliumpitoisuuden mittaamista kerran viikossa. Kun veren normaali kaliumpitoisuus on saavutettu, kaliumpitoisuus on tutkittava säännöllisesti (esimerkiksi kerran kuukaudessa tai tiheämmin kliinisen arvioinnin perusteella, jos esimerkiksi ruokavalion sisältämän kaliumin määrä muuttuu tai potilas käyttää seerumin kaliumpitoisuuteen vaikuttavaa lääkettä).

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Normaalia annostusta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta.

Iäkkäät henkilöt

Tälle potilasryhmälle ei ole erityisiä annossuosituksia eikä annosteluohjeita.

Pediatriset potilaat

Lokelma-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18-vuotiaiden nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Annospussin koko sisältö tyhjenetään juomalasiin, jossa on noin 45 ml vettä, ja sekoitetaan hyvin. Mauton neste on juotava sen ollessa vielä sameaa. Jauhe ei liukene. Jos jauhe laskeutuu lasin pohjalle, neste on sekoitettava uudelleen ja juotava sen jälkeen. Tarvittaessa koko annoksen ottaminen varmistetaan huuhtelemalla lasi vedellä.

Suspensio voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Seerumin kaliumpitoisuus

Seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava, jos se on kliinisesti aiheellista, kuten potilaan lääkitykseen tehtyjen seerumin kaliumpitoisuuteen vaikuttavien muutosten jälkeen (koskee esimerkiksi reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän estäjiä ja diureetteja) tai Lokelma-valmisteen annoksen säätämisen jälkeen.

Seurantatiheys riippuu useista eri tekijöistä, kuten potilaan muusta lääkityksestä, kroonisen munuaissairauden etenemisestä ja ravinnon kautta saadun kaliumin määrästä.

Hypokalemia

Hypokalemiaa saatetaan todeta (ks. kohta 4.8). Näissä tapauksissa annoksen säätäminen ylläpitoannostuksen yhteydessä kuvatulla tavalla saattaa olla tarpeen kohtalaisen tai vaikean hypokalemian ehkäisemiseksi. Jos potilaalla todetaan vaikea hypokalemia, Lokelma-valmisteen käyttö on keskeytettävä ja potilaan tilanne arvioitava uudelleen.

QT-ajan pidentyminen

Hyperkalemian korjauksen aikana voidaan havaita QT-ajan pitenemistä, mikä on seerumin pienentyneen kaliumpitoisuuden fysiologinen seuraus.

Yhteisvaikutuksen riski röntgenkuvauksen yhteydessä

Natriumsirkoniumsyklosilikaatti saattaa näkyä samentumana röntgenkuvassa. Röntgenhoitajien on pidettävä tämä mielessä, jos potilaalle suunnitellaan vatsan alueen röntgentutkimusta.

Suolen puhkeaminen

Suolen puhkeamisen riskiä Lokelma-valmisteen käytön yhteydessä ei tällä hetkellä tunneta. Koska kaliumia sitovien aineiden, kuten Lokelma-valmisteen, käytön yhteydessä on raportoitu suolen puhkeamia, on kiinnitettävä erityistä huomioita merkkeihin ja oireisiin, jotka liittyvät suolen puhkeamiseen.

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää noin 400 mg natriumia per 5 g:n annos, mikä vastaa 20 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille. Lokelma-valmisteen sisältämä natriummäärä katsotaan suureksi. Tämä on erityisesti otettava huomioon potilailla, jotka noudattavat vähäsuolaista ruokavaliota.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset natriumsirkoniumsyklosilikaattiin

Koska natriumsirkoniumsyklosilikaatti ei imeydy tai metaboloitu elimistössä, muilla lääkevalmisteilla ei odoteta olevan vaikutusta natriumsirkoniumsyklosilikaatin farmakologiseen toimintaan.

Natriumsirkoniumsyklosilikaatin vaikutukset muihin lääkevalmisteisiin

Koska natriumsirkoniumsyklosilikaatti ei imeydy tai metaboloitu elimistössä eikä se merkittävästi sido muita lääkevalmisteita, sen vaikutus muihin lääkevalmisteisiin on vähäistä.

Natriumsirkoniumsyklosilikaatti voi tilapäisesti suurentaa mahanesteen pH-arvoa absorboimalla vetyioneja. Tämä voi muuttaa samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden liukoisuuteen ja imeytymiseen liittyvää kinetiikkaa, jos niiden hyötyosuus on riippuvainen ympäristön pH-arvosta. Terveillä tutkittavilla tehdyissä kliinisissä yhteisvaikutustutkimuksissa natriumsirkoniumsyklosilikaatin samanaikainen anto amlodipiinin, klopidogreelin, atorvastatiinin, furosemidin, glipitsidin, varfariinin, losartaanin tai levotyrokseenin kanssa ei aiheuttanut kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia. Samalla tavoin kuin annettaessa dabigatraania samanaikaisesti muiden mahahapon eritykseen vaikuttavien lääkeaineiden kanssa, dabigatraanin C_{max} - ja AUC-arvot olivat noin 40 % pienempiä myös silloin, kun sitä annettiin samanaikaisesti natriumsirkoniumsyklosilikaatin kanssa.

Annostuksen muuttamista tai antamista eri aikoina ei edellytä millekään näistä lääkevalmisteista.

Natriumsirkoniumsyklosilikaatti on kuitenkin annettava vähintään 2 tuntia ennen suun kautta annettavia lääkevalmisteita, joiden hyötyosuus riippuu kliinisesti merkitsevästi mahanesteen pH-arvosta, tai vähintään 2 tuntia niiden jälkeen.

Esimerkkejä lääkevalmisteista, jotka kohonneeseen mahanesteen pH-arvoon liittyvien mahdollisten yhteisvaikutusten välttämiseksi on annettava 2 tuntia ennen natriumsirkoniumsyklosilikaattia tai 2 tuntia sen jälkeen, ovat atsoliryhmän sienilääkkeet (ketokonatsoli, itrakonatsoli ja posakonatsoli), HIV-lääkeaineet (atatsanaviiri, nelfinaviiri, indinaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri, raltegraviiri, ledipasviiri ja rilpiviriini) ja tyrosiinikinaasin estäjät (erlotinibi, dasatinibi ja nilotinibi).

Natriumsirkoniumsyklosilikaattia voidaan käyttää samanaikaisesti ja se voidaan ottaa yhtä aikaa suun kautta annettavien lääkevalmisteiden kanssa, joiden hyötyosuus ei riipu pH-arvosta.

Eräässä toisessa terveillä tutkittavilla tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa Lokelma-valmisteen 15 g:n annoksen samanaikainen anto takrolimuusin 5 mg:n annoksen kanssa pienensi takrolimuusin AUC-arvoa 37 % ja C_{max} -arvoa 29 %. Näin ollen takrolimuusi on otettava vähintään 2 tuntia ennen Lokelma-valmistetta tai vähintään 2 tuntia sen jälkeen. Samassa tutkimuksessa Lokelma-valmisteen ja siklosporiinin samanaikaisella annolla ei todettu kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja natriumsirkoniumsyklosilikaatin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi Lokelma-valmisteen käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Synnyttäneillä rotilla tehdyissä kokeissa naaraiden altistus natriumsirkoniumsyklosilikaatille ei vaikuttanut syntyneiden poikasten kehitykseen. Fysikokemiallisten ominaisuuksiensa vuoksi natriumsirkoniumsyklosilikaatti ei imeydy systeemisesti eikä sen odoteta erittyvän ihmisen rintamaitoon. Ei ole odotettavissa vaikutuksia vastasyntyneisiin tai imeväisiin, sillä imettävän naisen systeeminen natriumsirkoniumsyklosilikaattialtistus on merkityksetön. Lokelma-valmistetta voi käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Natriumsirkoniumsyklosilikaatin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Rotilla natriumsirkoniumsyklosilikaattihoito ei vaikuttanut hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Lokelma-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset olivat hypokalemia (4,1 %) ja edeemaan liittyvät tapahtumat (5,7 %).

Kahdessa avoimessa kliinisessä tutkimuksessa, joissa 874 tutkittavaa sai Lokelma-valmistetta enintään 1 vuoden ajan, raportoitiin seuraavia tutkijoiden mukaan Lokelma-valmisteseen liittyviä tapahtumia: maha-suolikanavaan liittyvät tapahtumat [ummetus (2,9 %), pahoinvointi (1,6 %), ripuli (0,9 %), vatsakipu tai vatsan turvotus (0,5 %) ja oksentelu (0,5 %)] ja yliherkkyysreaktiot [ihottuma (0,3 %) ja kutina (0,1 %)]. Nämä tapahtumat olivat luonteeltaan lieviä tai kohtalaisia eikä minkään

niistä raportoitu olleen vakava, ja yleensä ne hävisivät potilaan jatkaessa hoitoa. Avoimen tutkimusasetelman vuoksi syy-yhteyttä näiden tapahtumien ja Lokelma-valmisteen käytön välillä ei voida täysin varmistaa.

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Lokelma-valmisteen turvallisuusprofiilia arvioitiin kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui 1 760 potilasta. Näistä potilaista 507:n altistusaika oli yksi vuosi.

Kliinisissä tutkimuksissa havaitut ja valmisteen markkinoilletulon jälkeen ilmoitetut haittavaikutukset on esitetty taulukossa 1. Tässä luetellut haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden ja elinjärjestelmän mukaan. Haittavaikutukset on luokiteltu esiintymistiheyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 1. Luettelo kliinisissä tutkimuksissa todetuista ja markkinoilletulon jälkeen ilmoitetuista haittavaikutuksista

Elinjärjestelmä	Yleinen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypokalemia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Edeemaan liittyvät tapahtumat

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Hypokalemia

Kliinisissä tutkimuksissa 4,1 %:lle Lokelma-valmistetta saaneista potilaista kehittyi hypokalemia, jossa seerumin kaliumpitoisuus oli alle 3,5 mmol/l. Tämä hoidettiin säätämällä Lokelma-valmisteen annosta tai keskeyttämällä Lokelma-hoito.

Edeemaan liittyvät tapahtumat

Edeemaan liittyviä tapahtumia, kuten nesteylimäärää, nesteretentiota, yleistä turvotusta, hypervolemiaa, paikallista turvotusta, edeemaa, perifeeristä edeemaa ja ääreisosien turvotusta, raportoitiin 5,7 %:lla Lokelma-valmistetta saaneista potilaista. Näitä tapahtumia havaittiin ainoastaan ylläpitovaiheessa, ja ne olivat tavallisempia potilailla, joita hoidettiin 15 g:n annoksella. Näistä tapahtumista jopa 53 % hoidettiin aloittamalla nesteenpoistolääkitys tai säätämällä diureetin annostusta. Muiden potilaiden tila ei edellyttänyt hoitoa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Natriumsirkoniumsyklosilikaatin yliannostus voi johtaa hypokalemiaan. Seerumin kaliumpitoisuus on tarkistettava ja potilaalle on tarvittaessa annettava kaliumlisää.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut lääkevalmisteet, hyperkalemia- ja hyperfosfatemialääkkeet
ATC-koodi: V03AE10

Vaikutusmekanismi

Natriumsirkoniumsyklosilikaatti on imeytymätön, ei-polymeerinen epäorgaaninen jauhe, jolla on yhdenmukainen mikrohuokosrakenne, joka sitoo kaliumia vaihtamalla sitä vety- ja natriumkationeihin. *In vitro* tehdyissä tutkimuksissa natriumsirkoniumsyklosilikaatti oli erittäin selektiivinen kaliumionien suhteen, vaikka saatavilla olisi ollut muita kationeja, kuten kalsiumia ja magnesiumia. Natriumsirkoniumsyklosilikaatti sitoo kaliumia maha-suolikanavan kaikissa osissa ja pienentää vapaan kaliumin pitoisuutta maha-suolikanavassa, jolloin seerumin kaliumpitoisuus pienenee ja kaliumin erittyminen ulosteeseen lisääntyy, mikä lievittää hyperkalemiaa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Natriumsirkoniumsyklosilikaatti alkaa pienentää seerumin kaliumpitoisuutta jo 1 tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta, ja normaali kaliumpitoisuus saavutetaan yleensä 24–48 tunnin kuluessa. Natriumsirkoniumsyklosilikaatti ei vaikuta seerumin kalsium- tai magnesiumpitoisuuksiin tai natriumin poistumiseen virtsan mukana. Vaikutuksen suuruudella ja lähtötilanteen seerumin kaliumpitoisuuden välillä on selvä korrelaatio: mitä suurempi potilaan seerumin kaliumpitoisuus on lähtötilanteessa, sitä enemmän seerumin kaliumpitoisuus pienenee. Seerumin kaliumpitoisuuden pienenemisen seurauksena kaliumin erittyminen virtsaan vähenee. Tutkimuksessa, jossa terveille tutkittaville annettiin Lokelma-valmistetta 5 g tai 10 g kerran vuorokaudessa neljän vuorokauden ajan, seerumin kaliumpitoisuuden ja virtsaan erittyneen kaliumin kokonaismäärän annosriippuvaisen pienenemisen yhteydessä todettiin ulosteeseen erittyneen kaliumin määrän keskimäärin suurentuneen. Tilastollisesti merkitseviä muutoksia natriumin erittymisessä virtsaan ei havaittu.

Ei ole tehty tutkimuksia, joissa arvioitaisiin natriumsirkoniumsyklosilikaatin farmakodynamiikkaa, kun se otetaan aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Natriumsirkoniumsyklosilikaatin on myös osoitettu sitovan ammoniumia sekä *in vitro* että *in vivo*, jolloin ammoniumia poistuu ja seerumin bikarbonaattipitoisuus suurenee. Seerumin bikarbonaattipitoisuus suureni Lokelma-valmistetta 5 g kerran vuorokaudessa saaneilla potilailla 1,1 mmol/l, 10 g kerran vuorokaudessa saaneilla 2,3 mmol/l ja 15 g kerran vuorokaudessa saaneilla 2,6 mmol/l. Lumelääkettä saaneiden potilaiden ryhmässä seerumin bikarbonaattipitoisuus suureni keskimäärin 0,6 mmol/l. Ympäristössä, jossa muita reniiniin ja aldosteroniin vaikuttavia tekijöitä ei kontrolloitu, Lokelma muutti seerumin keskimääräistä aldosteronipitoisuutta (-30 – -31 %) verrattuna lumelääkeryhmään (+14 %) käytetystä annoksesta riippumatta. Tutkimuksissa ei havaittu johdonmukaisia vaikutuksia systoliseen tai diastoliseen verenpaineeseen.

Lisäksi veren keskimääräisen ureatyyppipitoisuuden havaittiin pienentyneen 5 g (1,1 mg/dl) ja 10 g (2,0 mg/dl) kolme kertaa vuorokaudessa saaneiden ryhmissä; pitoisuus sen sijaan suureni hieman sekä lumelääkettä (0,8 mg/dl) että natriumsirkoniumsyklosilikaattia pienellä annoksella saaneiden (0,3 mg/dl) ryhmissä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Lokelma-valmisteen kaliumia vähentävä vaikutus on osoitettu kolmessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa hyperkalemiapotilailla. Kaikissa kolmessa tutkimuksessa arvioitiin Lokelma-hoidon aloitusvaiheen vaikutusta hyperkalemian korjaantumiseen ensimmäisten 48 tunnin aikana, ja kahdessa tutkimuksessa arvioitiin saavutetun normaalin kaliumpitoisuuden ylläpitoa. Ylläpitohoitoa koskeviin tutkimuksiin osallistui potilaita, joilla oli krooninen munuaissairaus (58 %), sydämen vajaatoiminta (10 %), diabetes (62 %) tai jotka saivat

lääkehoitoa reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän estäjällä (68 %). Näiden lisäksi kahdessa avoimessa ylläpitohoitoa koskeneessa tutkimuksessa arvioitiin Lokelma-valmisteiden pitkän aikavälin turvallisuutta. Näihin viiteen tutkimukseen osallistuneista Lokelma-valmistetta saaneista 1 760 potilaasta 507 sai lääkitystä vähintään 360 päivän ajan. Näiden lisäksi Lokelma-valmisteiden tehoa ja turvallisuutta tutkittiin kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa 196:lla jatkuvaa hemodialyysihoidon saavalla potilaalla, joilla oli hyperkalemia ja jotka saivat Lokelma-valmistetta 8 viikon ajan. Näissä tutkimuksissa Lokelma vähensi seerumin kaliumia ja ylläpiti seerumin normaalia kaliumtasoa riippumatta hyperkalemian aiheuttajasta, potilaan iästä, sukupuolesta, etnisestä taustasta, muista samanaikaisista sairauksista tai reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän estäjän samanaikaisesta käytöstä. Potilaiden ruokavaliota ei rajoitettu, vaan heitä kehoitettiin noudattamaan tavanomaista ruokavaliotaan ilman erityisiä muutoksia.

Tutkimus 1

Kaksivaiheinen lumekontrolloitu korjaus- ja ylläpitohoitoa koskeva tutkimus

Kaksiosainen, kaksoissokkoutettu, satunnaistettu, lumekontrolloitu kliininen tutkimus, johon osallistui 753 potilasta (ikä keskimäärin 66 vuotta, vaihteluväli 22–93 vuotta), joilla oli hyperkalemia ($5 - \leq 6,5$ mmol/l, lähtötason kaliumarvo keskimäärin 5,3 mmol/l). Tutkimukseen otettiin potilaita, joilla oli krooninen munuaissairaus, sydämen vajaatoiminta tai diabetes tai joita hoidettiin reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän estäjällä.

Korjausvaiheessa potilaat satunnaistettiin saamaan Lokelma-valmistetta (1,25 g, 2,5 g, 5 g tai 10 g) tai lumelääkettä, joita annettiin kolme kertaa vuorokaudessa ensimmäisten 48 tunnin ajan (taulukko 2).

Taulukko 2. Korjausvaihe (tutkimus 1): normokaleemisten tutkittavien prosentuaalinen määrä 48 tunnin Lokelma-hoidon jälkeen

	Lume- lääke	Lokelma-annostus 3 kertaa vuorokaudessa			
		1,25 g	2,5 g	5 g	10 g
N	158	154	141	157	143
Seerumin kaliumpitoisuus lähtötilanteessa, mmol/l	5,3	5,4	5,4	5,3	5,3
Normokaleemisia 48 tunnin kuluttua, %	48	51	68	78	86
p-arvo vs. lumelääke		NS	< 0,001	< 0,001	< 0,001

NS: ei merkitsevä

Lokelma 10 g kolme kertaa vuorokaudessa oli pienentänyt seerumin kaliumpitoisuutta 0,7 mmol/l 48 tunnin kohdalla ($p < 0,001$ vs. lumelääke); 1 tunnin kuluttua ensimmäisen annoksen ottamisesta kaliumin todettiin vähentyneen tilastollisesti merkitsevästi 14 %. Potilailla, joiden kaliumarvot olivat lähtötilanteessa suuremmat, todettiin parempi hoitovaste Lokelma-hoitoon. Potilailla, joiden kaliumarvot olivat ennen hoidon aloittamista yli 5,5 mmol/l (lähtötason keskiarvo 5,8 mmol/l), kaliumpitoisuus oli 48 tunnin kohdalla pienentynyt keskimäärin 1,1 mmol/l. Vastaavasti potilailla, joiden kaliumarvot olivat enintään 5,3 mmol/l, kaliumpitoisuus oli suurimmalla annostuksella pienentynyt keskimäärin 0,6 mmol/l lähtötasoon verrattuna.

Potilaat, joilla veren kaliumpitoisuus normalisoitui Lokelma-valmisteiden saamisen jälkeen korjausvaiheen aikana, satunnaistettiin uudelleen saamaan kerran vuorokaudessa joko lumelääkettä tai Lokelma-valmistetta samalla annoksella, jota he olivat saaneet kolme kertaa vuorokaudessa korjausvaiheen aikana (Taulukko 3).

Taulukko 3. Ylläpitovaihe (12 päivää, tutkimus 1): normokaleemisten päivien keskimääräinen lukumäärä

	Hoito ylläpitovaiheessa (kerran vuorokaudessa)				
	Lumelääke		Lokelma		p-arvo vs. lumelääke
Lokelma-annos korjausvaiheessa	n	Päiviä	n	Päiviä	
Tutkittavat, jotka saivat 1,25 g kolme kertaa vuorokaudessa	41	7,6	49	7,2	NS
Tutkittavat, jotka saivat 2,5 g kolme kertaa vuorokaudessa	46	6,2	54	8,6	0,008
Tutkittavat, jotka saivat 5 g kolme kertaa vuorokaudessa	68	6,0	64	9,0	0,001
Tutkittavat, jotka saivat 10 g kolme kertaa vuorokaudessa	61	8,2	63	10,2	0,005

NS: ei merkitsevä

Lokelma-hoidon päätyttyä ylläpitovaiheen lopussa potilaiden keskimääräiset kaliumarvot nousivat lähelle lähtötilanteen arvoja.

Tutkimus 2

Monivaiheinen lumekontrolloitu ylläpitohoitoa koskeva tutkimus ja sen avoin vaihe

Tutkimuksen korjausvaiheessa 258 hyperkalemiapotilaalle (kaliumpitoisuus lähtötilanteessa keskimäärin 5,6, vaihteluväli 4,1–7,2 mmol/l) annettiin 10 g Lokelma-valmistetta kolme kertaa vuorokaudessa 48 tunnin ajan. Kaliumpitoisuuden havaittiin pienentyneen 1 tunnin kuluttua ensimmäisen 10 g:n Lokelma-annoksen ottamisen jälkeen. Mediaaniaika kaliumpitoisuuden normalisoitumiseen oli 2,2 tuntia. 66 % potilaista oli saavuttanut normokalemian 24 tunnin kohdalla ja 88 % potilaista 48 tunnin kohdalla. Vaikeammin hyperkaleemisilla potilailla oli parempi hoitovaste: potilailla, joiden kaliumarvo oli lähtötilanteessa < 5,5, seerumin kaliumpitoisuus pieneni 0,8 mmol/l, potilailla, joiden kaliumarvo oli lähtötilanteessa 5,5–5,9, se pieneni 1,2 mmol/l, ja potilailla, joiden kaliumarvo oli lähtötilanteessa ≥ 6 mmol/l, se pieneni 1,5 mmol/l.

Normokalemian saavuttaneet potilaat (kaliumpitoisuus 3,5–5 mmol/l) satunnaistettiin kaksoissokkoutetusti saamaan kerran vuorokaudessa jotakin kolmesta Lokelma-annoksesta [5 g (n = 45), 10 g (n = 51) tai 15 g (n = 56)] tai lumelääkettä (n = 85) 28 vuorokauden ajan (kaksoissokkoutettu satunnaistettu lääkehoidon lopettamisvaihe).

Niiden tutkittavien osuus, joilla tutkimuspäivinä 8–29 (kolmen viikon jaksolla) mitattu seerumin kaliumpitoisuus oli keskimäärin < 5,1 mmol/l, oli suurempi Lokelma-valmistetta kerran vuorokaudessa saaneilla (5 g saaneiden ryhmässä 80 %, 10 g saaneiden ryhmässä 90 % ja 15 g saaneiden ryhmässä 94 %) kuin lumelääkeryhmässä (46 %). Seerumin kaliumpitoisuus pieneni 5 g kerran vuorokaudessa Lokelma-valmistetta saaneilla keskimäärin 0,77 mmol/l, 71 % näistä potilaista pysyi normokaleemisina, 10 g kerran vuorokaudessa saaneiden seerumin kaliumpitoisuus pieneni keskimäärin 1,10 mmol/l ja 76 % pysyi normokaleemisina, 15 g kerran vuorokaudessa saaneilla seerumin kaliumpitoisuus pieneni keskimäärin 1,19 mmol/l ja 85 % pysyi normokaleemisina. Lumelääkeryhmässä vastaavat luvut olivat 0,44 mmol/l ja 48 %.

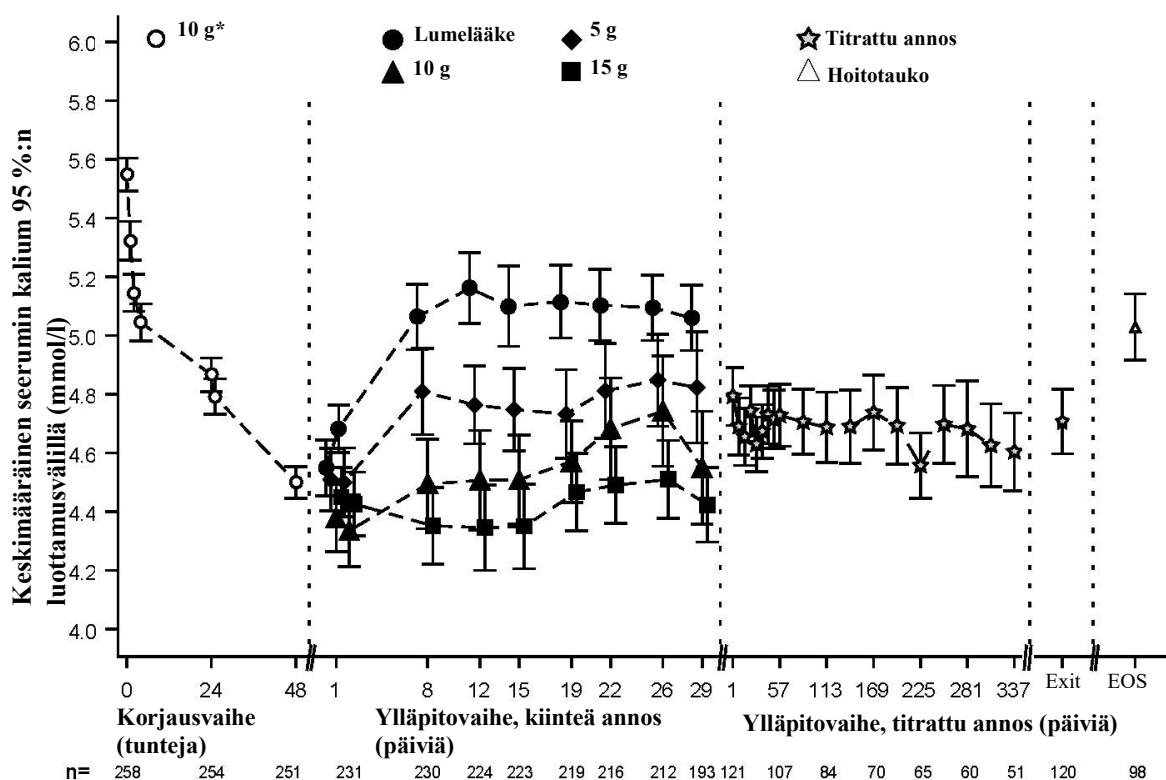
Tulokset ylläpitovaihetta arvioineesta (avoimesta) tutkimuksesta, jossa säädettiin Lokelma-annosta: avoimeen 11 kuukautta kestäneeseen vaiheeseen osallistui 123 potilasta. Potilaiden osuus, joiden seerumin keskimääräinen kaliumpitoisuus oli < 5,1 mmol/l, oli 88 % ja seerumin keskimääräinen kaliumpitoisuus oli 4,66 mmol/l. Alle 3,5 mmol/l olevia seerumin kaliumarvoja mitattiin alle 1 %:lla potilaista. 77 %:lla potilaista arvot olivat 3,5–5,5 mmol/l, ja 93 %:lla arvot olivat 3,5–5,5 mmol/l riippumatta muista mahdollisista seerumin kaliumiin vaikuttavista tekijöistä. Hoito lopetettiin

tutkimuksen päättyessä (päivä 365).

Kaplan-Meierin menetelmällä arvioidut ajat relapsiin ylläpitovaiheessa osoittivat, että keskimääräinen aika relapsoitumiseen riippui Lokelma-valmisteen annostuksesta: 5 g:n annoksella ajan mediaani oli 4–21 vuorokautta, lähtötilanteen seerumin kaliumarvojen mukaan. Seerumin kaliumpitoisuutta on seurattava määräjain ja Lokelma-valmisteen annosta säädettävä kohdan 4.2 mukaisesti.

Kuvassa 1 esitetään keskimääräiset seerumin kaliumarvot tutkimuksen korjaus- ja ylläpitovaiheiden aikana.

Kuva 1. Korjaus- ja ylläpitovaiheet (tutkimus 2): seerumin keskimääräinen kaliumpitoisuus ajan funktiona 95 %:n luottamusvälillä



Exit = viimeinen käynti 1 vuorokauden sisällä viimeisen annoksen saamisesta, EOS = tutkimuksen päättyminen (7 vuorokautta +/- 1 vuorokausi viimeisen annoksen saamisen jälkeen)

*Annettu kolme kertaa vuorokaudessa

Tutkimus 3

Tutkimus hyperkalemiapotilailla, joilla oli krooninen munuaissairaus

Tämä tutkimus oli kaksoissokkoutettu lumekontrolloitu annoksen suurentamista koskeva tutkimus, johon osallistui 90 potilasta (60 potilasta Lokelma-ryhmässä ja 30 verrokkia). Tutkittavilla oli lähtötilanteessa glomerulusten laskennallinen suodatusnopeus 30–60 ml/min/1,73 m² ja hyperkalemia (seerumin kaliumpitoisuus lähtötilanteessa 5,2 mmol/l, vaihteluväli 4,6–6,0 mmol/l). Potilaat satunnaistettiin saamaan Lokelma-valmistetta suurenevin annoksin (0,3 g, 3 g ja 10 g) tai lumelääkettä kolme kertaa vuorokaudessa aterian yhteydessä 2–4 vuorokauden ajan. Ensisijainen päätemuuttuja oli hoidon ensimmäisten kahden päivän aikana saavutettu seerumin kaliumpitoisuuden muutosnopeus lähtötasoon verrattuna. Tutkimuksessa saavutettiin tehon ensisijainen päätemuuttuja 3 g:n ja 10 g:n Lokelma-annoksilla lumelääkkeeseen verrattuna. Lokelma pienensi seerumin kaliumpitoisuutta 10 g:n annoksella keskimäärin enintään 0,92 mmol/l ja 3 g:n annoksella 0,43 mmol/l. Vuorokausivirtsan keräys osoitti, että Lokelma vähensi kaliumin erittymistä virtsaan lähtötasoon verrattuna 15,8 mmol / 24 tuntia, kun taas lumelääke lisäsi sitä 8,9 mmol / 24 tuntia

($p < 0,001$). Natriumin erittymisessä ei havaittu muutoksia lumelääkkeeseen verrattuna (10 g: lisäys 25,4 mmol / 24 tuntia, lumelääke: lisäys 36,9 mmol / 24 tuntia (ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä)).

Tutkimus 4

Kaksivaiheinen avoin turvallisuutta ja tehoa koskeva moniannos- ja monikeskustutkimus

Tässä tutkimuksessa arvioitiin Lokelma-valmisteen pitkän aikavälin (enintään 12 kuukautta) vaikutuksia 751 tutkittavalla, joilla oli hyperkalemia (kaliumpitoisuus lähtötilanteessa keskimäärin 5,59 mmol/l, vaihteluväli 4,3–7,6 mmol/l). Muita samanaikaisia sairauksia olivat krooninen munuaissairaus (65 %), diabetes (64 %), sydämen vajaatoiminta (15 %) ja kohonnut verenpaine (83 %). Tutkittavista 51 % ilmoitti käyttävänsä diureetteja ja 70 % reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän estäjiä. Korjausvaiheen aikana annettiin Lokelma-valmistetta 10 g:n annoksella kolme kertaa vuorokaudessa vähintään 24 tunnin ja enintään 72 tunnin ajan. Tutkittavat, jotka saavuttivat normokalemian (3,5–5,0 mmol/l, nämä arvot mukaan lukien) 72 tunnin kuluessa, osallistuivat tutkimuksen ylläpitovaiheeseen. Kaikki ylläpitovaiheeseen osallistuneet tutkittavat saivat Lokelma-valmistetta aloitusannoksella 5 g kerran vuorokaudessa. Tätä annosta voitiin titrausohjelman mukaisesti suurentaa 5 g kerrallaan kerran vuorokaudessa (enimmäisannos 15 g kerran vuorokaudessa) tai pienentää (vähimmäisannos 5 g joka toinen päivä).

Korjausvaiheessa 24 tunnin ajan Lokelma-valmistetta saaneista tutkittavista 494/748 (66 %) saavutti normokalemian, ja 24 tunnin kohdalla seerumin kaliumpitoisuus oli pienentynyt keskimäärin 0,81 mmol/l ($n = 748$). Korjausvaiheessa 48 tunnin ajan Lokelma-valmistetta saaneista tutkittavista 563/748 (75 %) saavutti normokalemian, ja 48 tunnin kohdalla seerumin kaliumpitoisuus oli pienentynyt keskimäärin 1,02 mmol/l ($n = 104$). Korjausvaiheessa 72 tunnin ajan Lokelma-valmistetta saaneista tutkittavista 583/748 (78 %) saavutti normokalemian, ja 72 tunnin kohdalla seerumin kaliumpitoisuus oli pienentynyt 1,10 mmol ($n = 28$). Lähtötilanteen kaliumpitoisuus vaikutti normokalemian saavuttamiseen siten, että kaliumpitoisuus pieneni tutkimuslääkehoidon aloittamisen jälkeen eniten tutkittavilla, joilla oli lähtötilanteessa suurimmat seerumin kaliumpitoisuudet, mutta näillä tutkittavilla normokalemian saavuttaneiden osuus oli pieni. Seerumin kaliumpitoisuus oli 126 potilaalla lähtötilanteessa $\geq 6,0$ mmol/l (lähtötason kaliumarvo keskimäärin 6,28 mmol/l). Korjausvaiheen lopussa arvot olivat pienentyneet näillä tutkittavilla keskimäärin 1,37 mmol/l.

Taulukko 4. Korjausvaihe (tutkimus 4): niiden tutkittavien osuus, joilla seerumin kaliumpitoisuudet olivat 3,5–5,0 mmol/l, nämä arvot mukaan lukien, tai 3,5–5,5 mmol/l, nämä arvot mukaan lukien, korjausvaiheen tutkimuspäivien mukaan – hoitoaepopulaatio (ITT)

Korjausvaihe	Lokelma 10 g kolme kertaa vuorokaudessa (N = 749)					
	Seerumin kalium 3,5–5,0 mmol/l, nämä arvot mukaan lukien			Seerumin kalium 3,5–5,5 mmol/l, nämä arvot mukaan lukien		
	n/N	Osuus	95 %:n luottamusväli	n/N	Osuus	95 %:n luottamusväli
Korjausvaihe, 24 tunnin kohdalla	494/748	0,660	0,625, 0,694	692/748	0,925	0,904, 0,943
Korjausvaihe, 48 tunnin kohdalla	563/748	0,753	0,720, 0,783	732/748	0,979	0,965, 0,988
Korjausvaihe, 72 tunnin kohdalla / korjausvaihe, viimeinen arvo	583/748	0,779	0,748, 0,809	738/748	0,987	0,976, 0,994

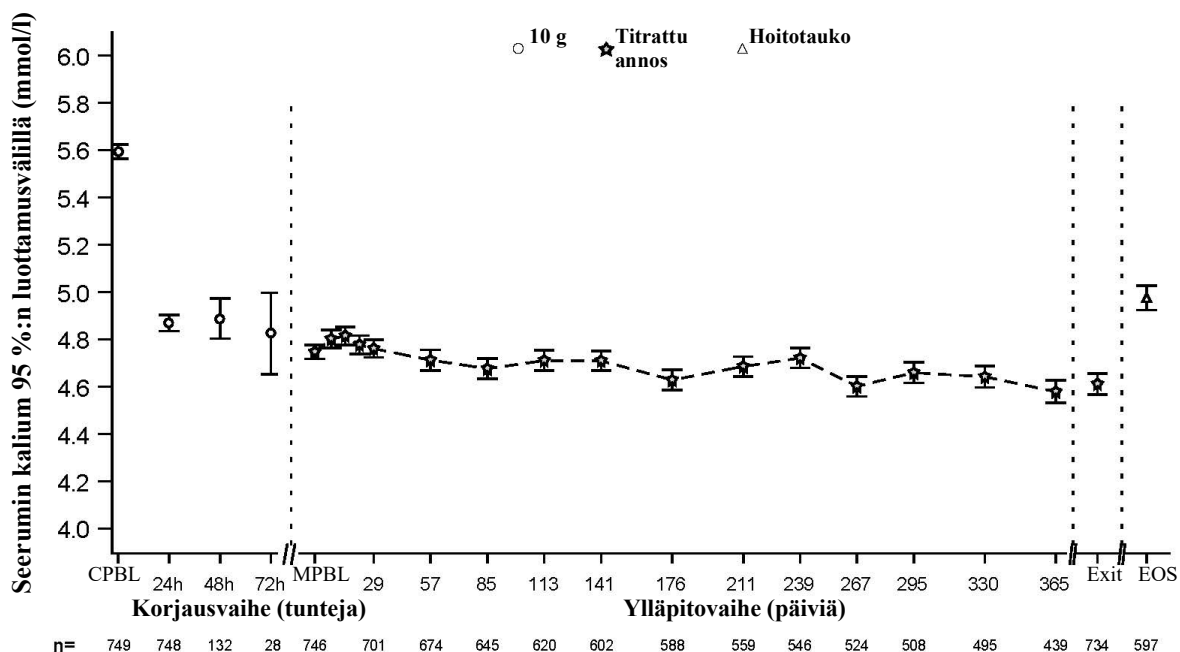
Huomattava: Yhdellä tutkittavalla annoksen saamisen jälkeinen arvo mitattiin, kun viimeisen annoksen antamisesta oli kulunut yli 1 vuorokausi. Siksi tämä tutkittava soveltui korjausvaiheen

hoitoaiepopulaatioon (ITT), mutta mittausajankohta suljettiin pois analyysistä.

Normokalemia säilyi potilaiden jatkaessa lääkehoitoa, ja seerumin keskimääräinen kaliumpitoisuus suureni lääkehoidon keskeyttämisen jälkeen. Lähtötilanteessa reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän estäjiä käyttäneistä potilaista 89 % ei keskeyttänyt lääkehoitoa reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän estäjillä ja 74 % pystyi jatkamaan samalla annoksella ylläpitovaiheen aikana. Potilaista, jotka eivät käyttäneet reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän estäjiä lähtötilanteessa, 14 % pystyi aloittamaan tämän hoidon. Ylläpitovaiheen aikana 75,6 %:lla tutkittavista kaliumpitoisuus pysyi normaalina reniini-angiotensiini-aldosteronijärjestelmän estäjien käytöstä huolimatta.

Kuvassa 2 esitetään keskimääräiset seerumin kaliumarvot tutkimuksen korjaus- ja ylläpitovaiheiden aikana.

Kuva 2: Korjaus- ja ylläpitovaiheet 12 kuukauden mittaisessa avoimessa tutkimuksessa (tutkimus 4) – seerumin keskimääräinen kaliumpitoisuus ajan funktiona 95 %:n luottamusväleillä



CPBL = korjausvaiheen lähtötilanne, MPBL = ylläpitovaiheen lähtötilanne
Exit = viimeinen käynti 1 vuorokauden sisällä viimeisen annoksen saamisesta, EOS = tutkimuksen päätyminen (7 vuorokautta +/- 1 vuorokausi viimeisen annoksen saamisen jälkeen)

Tutkimus 5

Satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu tutkimus jatkuvaa hemodialyysihoitoa saavilla potilailla

Tässä tutkimuksessa 196 potilasta (keskimääräinen ikä 58 vuotta, vaihteluväli 20–86 vuotta), joilla oli loppuvaiheen munuaissairaus, vakaana vähintään 3 kuukauden ajan jatkunut dialyysihoito ja ennen dialyysiä todettu persistentti hyperkalemia, satunnaistettiin saamaan dialyysihoidon välipäivinä kerran vuorokaudessa Lokelma-valmistetta 5 g:n annoksella tai lumelääkettä.

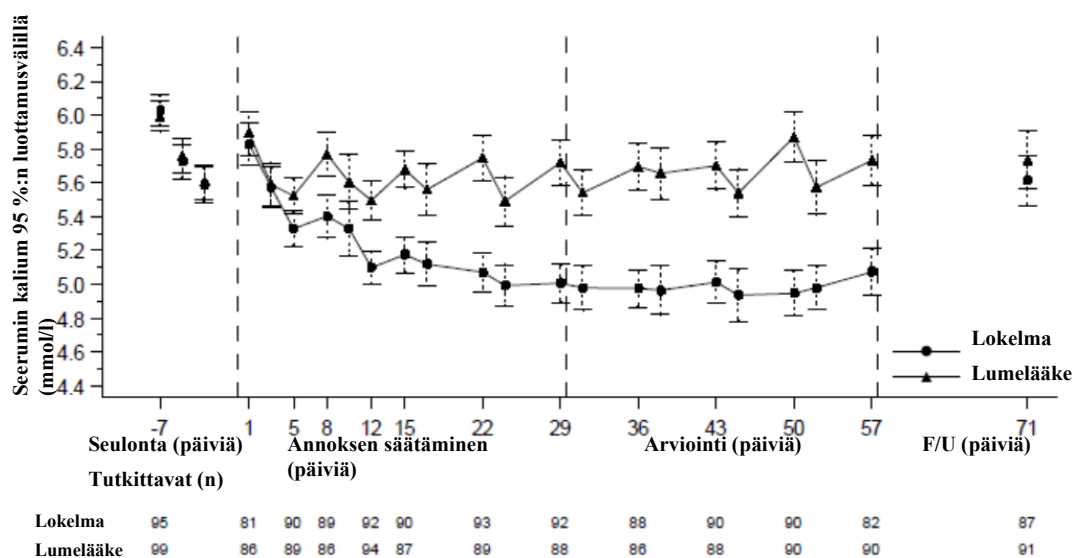
Satunnaistamishetkellä keskimääräinen seerumin kaliumpitoisuus oli 5,8 mmol/l (vaihteluväli 4,2–7,3 mmol/l) Lokelma-ryhmässä ja 5,9 mmol/l (vaihteluväli 4,2–7,3 mmol/l) lumelääkeryhmässä. Ennen dialyysiä mitattavan seerumin kaliumpitoisuuden 4,0–5,0 mmol/l saavuttamiseksi aikana, jolloin annosta säädettiin (neljä ensimmäistä viikkoa), annosta voitiin suurentaa viikoittain seerumin kaliumpitoisuuden perusteella 5 mg:n lisäyksiä niin, että annos oli enintään 15 g kerran vuorokaudessa. Kaliumpitoisuus mitattiin pidemmän dialyysivälin jälkeen ennen dialyysiä. Kun jakso, jolloin annosta säädettiin, oli päättynyt, saavutettua annosta ei muutettu

seuraavan neljän viikon mittaisen arviointijakson aikana. Kun jakso, jolloin annosta säädettiin, oli päättynyt, 37 % potilaista sai Lokelma-valmistetta 5 g:n annoksella, 43 % 10 g:n annoksella ja 19 % 15 g:n annoksella. Vasteen saaneiksi katsottiin tutkittavat, joilla pidemmän dialyysivälin jälkeen ennen dialyysiä mitattu seerumin kaliumpitoisuus oli pysyvästi 4,0–5,0 mmol/l vähintään kolmen dialyysihoitokerran yhteydessä neljästä ja jotka eivät saaneet oireenmukaista hoitoa arviointijakson aikana. Vasteen saaneiden osuus oli 41 % Lokelma-ryhmässä ja 1 % lumelääkeryhmässä ($p < 0,001$) (ks. kuva 3).

Post hoc -analyysissä niiden kertojen määrä, joilla potilaan seerumin kaliumpitoisuus oli 4,0–5,0 mmol/l pidemmän dialyysivälin jälkeen arviointijaksolla, oli suurempi Lokelma-ryhmässä. Lokelma-ryhmässä arvot olivat kaikilla neljällä käyntikerralla näiden rajojen sisällä 24 %:lla potilaista, mutta lumelääkeryhmässä eivät yhdelläkään potilaalla. Post hoc -analyysit osoittivat, että arviointijaksolla pidemmän dialyysivälin jälkeen mitattu seerumin kaliumpitoisuus pysyi välillä 3,5–5,5 mmol/l Lokelma-ryhmässä 70 %:lla ja lumelääkeryhmässä 21 %:lla potilaista vähintään kolmen dialyysihoitokerran yhteydessä neljästä.

Hoidon päätyttyä seerumin keskimääräinen dialyysin jälkeen mitattu kaliumpitoisuus oli Lokelma-ryhmässä 3,6 mmol/l (vaihteluväli 2,6–5,7 mmol/l) ja lumelääkeryhmässä 3,9 mmol/l (vaihteluväli 2,2–7,3 mmol/l). Painonousussa dialyysikertojen välillä ei havaittu eroja Lokelma- ja lumelääkeryhmien välillä. Painonnousu dialyysikertojen välillä määriteltiin ennen dialyysiä mitatuksi painoksi, josta oli vähennetty edellisen dialyysikerran yhteydessä mitattu paino dialyysin jälkeen, ja se mitattiin pidemmän dialyysivälin jälkeen.

Kuva 3: Ennen dialyysiä mitatut seerumin keskimääräiset kaliumpitoisuudet ajan funktiona jatkuvaa dialyysihoitoa saavilla potilailla



F/U = seurantajakso

Esitetyt virhepalkit vastaavat 95 %:n luottamusvälejä.

n = niiden potilaiden lukumäärä, joilta ei puutu kaliumin mittaustuloksia tietyiltä käynniltä.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Lokelma-valmisteen käytöstä hyperkalemian hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Natriumsirkoniumsyklosilikaatti on epäorgaaninen, liukenematon yhdiste, joka ei metaboloidu entsyymaattisesti. Lisäksi kliinisissä tutkimuksissa on osoitettu, ettei Lokelma imeydy systeemisesti. Eräässä rotilla *in vivo* tehdyssä massatasapainotutkimuksessa natriumsirkoniumsyklosilikaatin todettiin erittyvän ulosteeseen eikä systeemisestä imeytymisestä saatu näyttöä. Näiden tekijöiden ja Lokelma-valmisteen liukenemattomuuden vuoksi ei ole tehty *in vivo* tai *in vitro* tutkimuksia, joissa arvioitaisiin valmisteen vaikutusta sytokromi P450 (CYP) -entsyymeihin tai kuljettajaproteiinien toimintaan.

Eliminaatio

Natriumsirkoniumsyklosilikaatti poistuu ulosteen mukana.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Ei ole.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

5 g tai 10 g jauhetta PET/alu/LLDPE- tai PET/LDPE/alu/EAA/LLDPE-laminaatista valmistetuissa annospusseissa

Pakkauskoot: 3 tai 30 annospussia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/17/1173/001
EU/1/17/1173/002
EU/1/17/1173/003
EU/1/17/1173/004
EU/1/17/1173/007
EU/1/17/1173/009
EU/1/17/1173/010
EU/1/17/1173/012

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22. maaliskuuta 2018
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15. helmikuuta 2023

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

AstraZeneca AB
Gärtnavägen
SE-152 57 Södertälje
Ruotsi

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Lokelma 5 g jauhe oraalisuspensiota varten
natriumsirkoniumsyklosilikaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINEE(T)

Yksi annospussi sisältää 5 g natriumsirkoniumsyklosilikaattia.
Sisältää runsaasti natriumia – katso lisätietoja pakkausselosteesta.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Jauhe oraalisuspensiota varten.
3 annospussia
30 annospussia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

PET/alu/LLDPE -annospussit

EU/1/17/1173/001 3 annospussia

EU/1/17/1173/002 30 annospussia

PET/LDPE/alu/EAA/LLDPE -annospussit

EU/1/17/1173/007 3 annospussia

EU/1/17/1173/009 30 annospussia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

lokkelma 5 g

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

ANNOSPUSSI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lokelma 5 g jauhe oraalisuspensiota varten
natriumsirkoniumsyklosilikaatti
Suun kautta

2. ANTOTAPA

Avataan leikkaamalla annospussin yläosa auki.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

Yksi annospussi sisältää 5 g.

6. MUUTA

AstraZeneca

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Lokelma 10 g jauhe oraalisuspensiota varten
natriumsirkoniumsyklosilikaatti

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi annospussi sisältää 10 g natriumsirkoniumsyklosilikaattia.
Sisältää runsaasti natriumia – katso lisätietoja pakkausselosteesta.

3. LUETTELO APUAINEISTA**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Jauhe oraalisuspensiota varten.
3 annospussia
30 annospussia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Suun kautta.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI
NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS
TARPEEN**

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Ruotsi

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

PET/alu/LLDPE -annospussit

EU/1/17/1173/003 3 annospussia

EU/1/17/1173/004 30 annospussia

PET/LDPE/alu/EAA/LLDPE -annospussit

EU/1/17/1173/010 3 annospussia

EU/1/17/1173/012 30 annospussia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

lokkelma 10 g

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

ANNOSPUSSI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lokelma 10 g jauhe oraalisuspensiota varten
natriumsirkoniumsyklosilikaatti
Suun kautta

2. ANTOTAPA

Avataan leikkaamalla auki annospussin yläosa.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

Yksi annospussi sisältää 10 g.

6. MUUTA

AstraZeneca

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Lokelma 5 g jauhe oraalisuspensiota varten Lokelma 10 g jauhe oraalisuspensiota varten natriumsirkoniumsyklosilikaatti

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Lokelma on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Lokelma-valmistetta
3. Miten Lokelma-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Lokelma-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Lokelma on ja mihin sitä käytetään

Lokelma-valmisteen vaikuttava aine on natriumsirkoniumsyklosilikaatti.

Lokelma-valmistetta käytetään aikuisten hyperkalemian hoitoon. Hyperkalemia tarkoittaa suurta kaliumpitoisuutta veressä.

Lokelma pienentää kaliumin suurta pitoisuutta elimistössä ja auttaa pitämään sen normaalilla tasolla. Lokelma kiinnittyy kaliumiin kulkeutuessaan mahalaukusta suolistoon ja poistuu yhdessä kaliumin kanssa elimistöstä ulosteen mukana, jolloin elimistön kaliumin määrä pienenee.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Lokelma-valmistetta

Älä ota Lokelma-valmistetta

- jos olet allerginen vaikuttavalle aineelle.

Varoitukset ja varotoimet

Tarkkailu

Lääkäri tai sairaanhoitaja tarkistaa veresi kaliumpitoisuuden ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käytön:

- Näin varmistetaan, että saat oikean annoksen. Annosta saatetaan suurentaa tai pienentää veren kaliumpitoisuuden perusteella.
- Hoito saatetaan keskeyttää, jos veren kaliumpitoisuus pienenee liikaa.
- Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos otat jotakin veren kaliumpitoisuuteen vaikuttavaa lääkettä, sillä Lokelma-annoksesi muuttaminen saattaa olla tarpeen. Tällaisia lääkkeitä ovat diureetit (lääkkeet, jotka lisäävät virtsan muodostumista), angiotensiinikonvertaasin (ACE:n) estäjät, kuten enalapriili, angiotensiinireseptorin salpaajat, kuten valsartaani (käytetään alentamaan korkeaa verenpainetta ja hoitamaan sydänvaivoja), ja reniinin estäjät, kuten aliskireeni (käytetään alentamaan korkeaa verenpainetta).

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, kun otat Lokelma-valmistetta

- jos sinulla on sydämen signaalinvälityksen häiriö (QT-ajan pidentyminen), sillä Lokelma pienentää veren kaliumpitoisuutta, mikä saattaa vaikuttaa sydämen signaalinvälitykseen.
- jos sinulle on suunniteltu röntgentutkimusta, koska Lokelma-valmiste saattaa vaikuttaa tulosten tulkitsemiseen.
- jos sinulla on äkillistä tai voimakasta vatsakipua, koska tämä saattaa viitata maha-suolikanavassa toimivien lääkkeiden käytön yhteydessä havaittuun vaivaan.

Lapset ja nuoret

Älä anna tätä lääkettä lapsille tai alle 18-vuotiaille nuorille, koska Lokelma-valmisteen vaikutuksista lapsilla ja nuorilla ei ole tietoja.

Muut lääkevalmisteet ja Lokelma

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Lokelma saattaa vaikuttaa siihen, miten tietyt lääkkeet imeytyvät ruoansulatuskanavasta. Jos parhaillaan otat jotakin seuraavista lääkkeistä, ne on otettava 2 tuntia ennen Lokelma-valmisteen ottamista tai 2 tuntia Lokelma-valmisteen ottamisen jälkeen, sillä muuten ne eivät välttämättä toimi oikein:

- takrolimuusi elimistön immuunijärjestelmää heikentävä lääke, jota käytetään elinsiirteiden hyljinnän estoon)
- ketokonatsoli, itrakonatsoli tai posakonatsoli (käytetään sieni-infektioiden hoitoon)
- atatsanaviiri, nelfinaviiri, indinaviiri, ritonaviiri, sakinaviiri, raltegraviiri, ledipasviiri tai rilpiviriini (käytetään HIV-infektion hoitoon)
- tyrosiinikinaasin estäjät, kuten erlotinibi, dasatinibi tai nilotinibi (käytetään syövän hoitoon).

Jos jokin edellä mainittu koskee sinua (tai olet epävarma), kerro siitä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle ennen kuin otat tätä lääkettä.

Raskaus ja imetys

Raskaus

Älä käytä tätä lääkettä raskauden aikana, koska Lokelma-valmisteen käytöstä raskauden aikana ei ole tietoja.

Imetys

Ei ole odotettavissa vaikutuksia vastasyntyneisiin tai imeväisiin, sillä Lokelma-valmisteen systeeminen altistus imettävälle naiselle on merkityksetön. Lokelma-valmistetta voi käyttää imetyksen aikana.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tällä lääkkeellä ei ole haitallista vaikutusta kykyyn ajaa autoa tai käyttää koneita.

Lokelma sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää noin 400 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per 5 g:n annos. Tämä vastaa 20 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, jos käytät Lokelma-valmistetta 5 g tai enemmän päivässä pitkäaikaisesti, erityisesti jos sinua on ohjeistettu noudattamaan vähäsuolaista ruokavaliota.

3. Miten Lokelma-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Kuinka paljon Lokelma-valmistetta otetaan

Aloitusannos – pienentämään suuri kaliumpitoisuus normaalille tasolle:

- Suositeltu annos on 10 g kolme kertaa vuorokaudessa.
- Lääke alkaa vaikuttaa 1–2 vuorokauden kuluttua.
- Älä käytä tätä aloitusannosta kolmea vuorokautta pidempään.

Ylläpitoannos – pitämään saavutettu kaliumpitoisuus normaalina:

- Suositeltu annos on 5 g kerran vuorokaudessa.
- Lääkäri saattaa päättää, että tarvitset tätä suuremman (10 g vuorokaudessa) tai pienemmän (5 g joka toinen vuorokausi) annoksen.
- Älä ota ylläpitoannoksena enempää kuin 10 g kerran vuorokaudessa.

Jos saat hemodialyysihoitoa:

- Ota Lokelma-valmistetta vain päivinä, jolloin et saa dialyysihoitoa.
- Suositeltu aloitusannos on 5 g kerran vuorokaudessa.
- Lääkäri saattaa päättää, että tarvitset tätä suuremman annoksen (enintään 15 g kerran vuorokaudessa).
- Älä ota enempää kuin 15 g kerran vuorokaudessa.

Tämän lääkkeen ottaminen

- Pyri ottamaan Lokelma aina samaan aikaan joka päivä.
- Lokelma voidaan ottaa aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan.

Kuinka Lokelma-valmiste otetaan

- Avaa annospussi ja kaada jauhe juomalasiin, jossa on noin 45 ml tavallista (hiilihapotonta) juomavettä.
- Sekoita hyvin ja juo mauton neste välittömästi.
- Jauhe ei liukene ja neste näyttää samealta. Jauhe laskeutuu nopeasti lasin pohjalle. Jos näin käy, sekoita nestettä uudelleen ja juo kaikki neste.
- Huuhtelee lasi vedellä ja juo loput, jotta saat otettua koko annoksen.

Jos otat enemmän Lokelma-valmistetta kuin sinun pitäisi

Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos otat enemmän tätä lääkettä kuin sinun pitäisi. Älä jatka käyttöä ennen kuin olet keskustellut lääkärin kanssa.

Jos unohdat ottaa Lokelma-valmistetta

- Jos unohdat ottaa lääkeannoksen, jätä unohtunut annos väliin.
- Ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan.
- Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lopetat Lokelma-valmisteen käytön

Älä pienennä tämän lääkkeen annosta tai lopeta lääkkeen käyttöä ennen kuin olet keskustellut lääkkeen määränneen lääkärin kanssa, koska tällöin veren kaliumpitoisuus saattaa suurentua uudelleen.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos havaitset jonkin seuraavista:

Yleiset haittavaikutukset (voivat ilmaantua enintään 1 käyttäjälle kymmenestä):

- sinulle ilmaantuu väsymystä tai lihasten heikkoutta tai kouristuksia, tämä saattaa olla merkki siitä, että veren kaliumpitoisuus on pienentynyt liikaa. Kerro lääkärille heti, jos nämä oireet pahenevat.
- sinulle alkaa kertyä nestettä kudoksiin, mikä aiheuttaa turvotusta missä tahansa kehon osassa (yleensä jalkaterissä ja nilkoissa).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Lokelma-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja annospussissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Lokelma sisältää

Vaikuttava aine on natriumsirkoniumsyklosilikaatti.

Lokelma 5 g jauhe oraalisuspensiota varten

Yksi annospussi sisältää 5 g natriumsirkoniumsyklosilikaattia.

Lokelma 10 g jauhe oraalisuspensiota varten

Yksi annospussi sisältää 10 g natriumsirkoniumsyklosilikaattia.

Tässä lääkkeessä ei ole muita aineita.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Jauhe oraalisuspensiota varten on valkoista tai harmaata jauhetta. Se on pakattu annospussiin.

Lokelma 5 g jauhe oraalisuspensiota varten

Yksi annospussi sisältää 5 g jauhetta.

Lokelma 10 g jauhe oraalisuspensiota varten

Yksi annospussi sisältää 10 g jauhetta.

Annospussit on pakattu koteloon, joka sisältää joko 3 tai 30 yksittäistä annospussia.

Kaikkia pakkauskoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje

Ruotsi

Valmistaja

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Ruotsi

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

Associated Drug Co. Ltd
Tel: +356 2277 8000

Deutschland

AstraZeneca GmbH
Tel: +49 40 809034100

Nederland

AstraZeneca BV
Tel: +31 79 363 2222

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

España

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

Polska

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

France

AstraZeneca
Tél: +33 1 41 29 40 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Vistor hf.

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.

Sími: +354 535 7000

Tel: +421 2 5737 7777

Italia

AstraZeneca S.p.A.
Tel: +39 02 00704500

Suomi/Finland

AstraZeneca Oy
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 (Northern Ireland)

AstraZeneca UK Ltd
Tel: +44 1582 836 836

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<http://www.ema.europa.eu>