ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lokelma 5 g polvo para suspensión oral
Lokelma 10 g polvo para suspensión oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Lokelma 5 g polvo para suspensión oral

Cada sobre contiene 5 g de ciclosilicato de sodio y zirconio
Cada sobre de 5 g contiene aproximadamente 400 mg de sodio.

Lokelma 10 g polvo para suspensión oral

Cada sobre contiene 10 g de ciclosilicato de sodio y zirconio
Cada sobre de 10 g contiene aproximadamente 800 mg de sodio.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para suspensión oral

Polvo, de color blanco a gris.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Lokelma está indicado para el tratamiento de la hiperpotasemia en pacientes adultos (ver las secciones 4.4 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Fase de corrección
La dosis inicial recomendada de Lokelma es de 10 g, administrados tres veces al día por vía oral en una suspensión acuosa. Una vez alcanzada la normopotasemia, se debe seguir la pauta de mantenimiento (ver a continuación).

Normalmente, la normopotasemia se alcanza dentro de las siguientes 24 a 48 horas. Si los pacientes continúan con hiperpotasemia después de 48 horas de tratamiento, se podrá seguir con la misma pauta durante 24 horas adicionales. Si no se alcanza la normopotasemia después de 72 horas de tratamiento, se deben valorar otras opciones de tratamiento.

Fase de mantenimiento
Una vez alcanzada la normopotasemia, se debe establecer la dosis mínima efectiva de Lokelma para prevenir la recurrencia de la hiperpotasemia. Se recomienda una dosis inicial de 5 g una vez al día, que podrá aumentarse hasta 10 g una vez al día o reducirse a 5 g en días alternos, según las necesidades, para mantener un nivel de potasio normal. No se deben utilizar más de 10 g una vez al día como tratamiento de mantenimiento.

Los niveles séricos de potasio se deben vigilar regularmente durante el tratamiento (ver sección 4.4).

Dosis omitidas

Si un paciente omite una dosis, se le indicará que tome la dosis habitual siguiente a la hora acostumbrada.

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal
No es necesario modificar la dosis normal en los pacientes con insuficiencia renal que no requieran hemodiálisis crónica.

Para los pacientes en diálisis, Lokelma solo se debe administrar los días sin diálisis. La dosis inicial recomendada es de 5 g una vez al día. Para establecer la normopotasemia (4,0-5,0 mmol/l), la dosis se puede titular de forma ascendente o descendente con una frecuencia semanal teniendo en cuenta el valor de potasio sérico pre-diálisis después del intervalo largo interdiálisis (ILID). La dosis se puede ajustar en intervalos de una semana con incrementos de 5 g hasta 15 g una vez al día en días sin diálisis. Se recomienda vigilar el potasio sérico semanalmente mientras se ajusta la dosis; una vez establecida la normopotasemia, el potasio se debe vigilar con regularidad (por ejemplo, mensualmente, o con mayor frecuencia según el criterio clínico, incluidos los cambios en la dieta de potasio o los medicamentos que afecten al potasio sérico).

Pacientes con insuficiencia hepática
No es necesario modificar las dosis normales en pacientes con insuficiencia hepática.

Población de edad avanzada
No se recomiendan dosis ni pautas de administración especiales para esta población.

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Lokelma en niños y adolescentes (< 18 años). No se dispone de datos.

Forma de administración

Por vía oral.

Se debe vaciar todo el contenido de(los) sobre(s) en un vaso con unos 45 ml de agua y remover bien. El líquido insípido se debe beber mientras está aún turbio. El polvo no se disolverá. Si se asienta el polvo, se debe remover el líquido nuevamente y tomarse. Si es necesario, enjuagar el vaso con más agua para asegurar que se toma todo el contenido.

La suspensión puede administrarse con o sin comida.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Niveles séricos de potasio

Se debe vigilar el potasio sérico cuando esté indicado clínicamente, incluyendo después de haber hecho cambios en medicamentos que afectan a la concentración sérica de potasio (p. ej., inhibidores del sistema de renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) o diuréticos) y después de ajustar la dosis de Lokelma.

La frecuencia de esta vigilancia dependerá de diversos factores como el uso de otros medicamentos, la progresión de la enfermedad renal crónica y la ingesta de potasio con la dieta.

Hipopotasemia

Puede observarse hipopotasemia (ver sección 4.8). En estos casos puede ser necesario ajustar la dosis del modo descrito en el apartado sobre posología en la fase de mantenimiento para prevenir una hipopotasemia moderada o grave. En los pacientes con hipopotasemia grave, se suspenderá la administración de Lokelma y se volverá a evaluar al paciente.

Empeoramiento de insuficiencia cardiaca preexistente

Los pacientes con insuficiencia cardiaca preexistente, especialmente aquellos en los que un aumento de la ingesta de sodio puede conducir a sobrecarga de líquidos y descompensación, deben ser monitorizados para detectar manifestaciones de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca. Éstas pueden incluir aumento de la disnea, edema y aumento rápido de peso, y deben tratarse según la práctica clínica habitual (ver sección 4.8).

Prolongación del intervalo QT

Durante la corrección de la hiperpotasemia, se puede observar un alargamiento del intervalo QT como el resultado fisiológico de una disminución en la concentración sérica de potasio.

Riesgo de interacción con rayos X

El ciclosilicato de sodio y zirconio puede ser opaco a los rayos X. Los radiólogos deben tener esto en cuenta si el paciente va a someterse a radiografía abdominal.

Perforación intestinal

El riesgo de perforación intestinal con el uso de Lokelma es desconocido actualmente. Dado que se ha notificado perforación intestinal con quelantes de potasio incluido Lokelma, se debe prestar especial atención a los signos y síntomas relacionados con la perforación intestinal.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene aproximadamente 400 mg de sodio por 5 g de dosis, equivalente al 20% de la ingesta máxima diaria de 2 g sodio recomendada por la OMS para un adulto.
Lokelma está considerado de alto contenido en sodio. Esto debe tenerse especialmente en cuenta en el caso de seguir una dieta baja en sal.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efecto de otros medicamentos sobre el ciclosilicato de sodio y zirconio

El ciclosilicato de sodio y zirconio no es absorbido ni metabolizado por el organismo, por lo que no se espera que otros medicamentos afecten a la acción farmacológica del ciclosilicato de sodio y zirconio.

Efecto del ciclosilicato de sodio y zirconio sobre otros medicamentos

El ciclosilicato de sodio y zirconio no es absorbido ni metabolizado por el organismo, y no se une significativamente a otros medicamentos, por lo que sus efectos sobre otros medicamentos son limitados. El ciclosilicato de sodio y zirconio puede aumentar el pH gástrico de forma pasajera debido a la absorción de iones de hidrógeno y puede modificar la solubilidad y la cinética de absorción de otros medicamentos administrados simultáneamente cuya biodisponibilidad sea dependiente del pH. En un estudio clínico de interacciones farmacológicas realizado en sujetos sanos, la

administración conjunta de ciclosilicato de sodio y zirconio con amlodipino, clopidogrel, atorvastatina, furosemida, glipizida, warfarina, losartán o levotiroxina no causó interacciones farmacológicas de importancia clínica. En concordancia con la administración conjunta de dabigatrán con otros modificadores del ácido gástrico, los valores de $C_{máx}$ y AUC de dabigatrán fueron aproximadamente un 40% más bajos cuando se administraron de forma conjunta con ciclosilicato de sodio y zirconio. No es necesario ajustar las dosis o espaciar el tiempo de administración para cualquiera de estos medicamentos. Sin embargo, ciclosilicato de sodio y zirconio se debe administrar al menos 2 horas antes o 2 horas después de medicamentos orales con una biodisponibilidad dependiente del pH gástrico clínicamente significativa.

Ejemplos de medicamentos que se deben administrar 2 horas antes o 2 horas después del ciclosilicato de sodio y zirconio para evitar la posible interacción por el incremento del pH gástrico son los antifúngicos azoles (ketoconazol, itraconazol y posaconazol), medicamentos anti-VIH (atazanavir, nelfinavir, indinavir, ritonavir, saquinavir, raltegravir, ledipasvir y rilpivirina) e inhibidores de la tirosina quinasa (erlotinib, dasatinib y nilotinib).

Ciclosilicato de sodio y zirconio puede administrarse conjuntamente sin espaciar los tiempos de administración con medicamentos orales que no muestren una biodisponibilidad dependiente del pH.

En otro estudio de interacciones farmacológicas en voluntarios sanos, la administración concomitante de Lokelma 15 g con tacrólimus 5 mg resultó en una disminución del AUC y $C_{máx}$ de tacrólimus del 37% y 29% respectivamente. Por lo tanto, tacrólimus debe tomarse al menos 2 horas antes o después de Lokelma. En el mismo estudio, la administración concomitante de Lokelma y ciclosporina no mostró una interacción clínicamente significativa.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos relativos al uso de ciclosilicato de sodio y zirconio en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Lokelma durante el embarazo.

Lactancia

En un estudio posnatal en ratas, la exposición materna al ciclosilicato de sodio y zirconio no tuvo ningún efecto sobre el desarrollo posnatal. Debido a sus propiedades fisicoquímicas, el ciclosilicato de sodio y zirconio no se absorbe sistémicamente y no se espera que se excrete con la leche materna. No se prevén efectos en recién nacidos/lactantes puesto que la exposición sistémica a ciclosilicato de sodio y zirconio en madres en período de lactancia es insignificante. Lokelma puede ser utilizado durante la lactancia.

Fertilidad
No se dispone de datos en humanos sobre el efecto del ciclosilicato de sodio y circonio sobre la fertilidad. En ratas, no hubo efecto sobre la fertilidad con el tratamiento con ciclosilicato de sodio y circonio.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia fueron hipopotasemia (4,1%) y episodios relacionados con el edema (5,7%).

En 2 ensayos clínicos abiertos con exposición a Lokelma hasta 1 año en 874 sujetos, se notificaron como relacionados por los investigadores los siguientes acontecimientos: eventos gastrointestinales [estreñimiento (2,9%), náuseas (1,6%), diarrea (0,9%), dolor/distensión abdominal (0,5%) y vómitos (0,5%)]; y reacciones de hipersensibilidad [erupción (0,3%) y prurito (0,1%)]. Estos eventos fueron de carácter leve a moderado, ninguno se notificó como grave y generalmente se resolvieron mientras el paciente continuaba el tratamiento. Debido al diseño abierto del estudio, no se pudo establecer de forma definitiva una relación causal entre estos eventos y Lokelma.

En estudios clínicos realizados en países con una población predominantemente asiática, se produjo estreñimiento con una frecuencia estimada del 8,9% en pacientes sin diálisis que recibieron Lokelma; y se resolvió con ajuste de dosis o suspensión del tratamiento.

En un análisis conjunto de tres estudios clínicos de Lokelma controlados con placebo en pacientes no sometidos a diálisis, algunos pacientes con insuficiencia cardiaca preexistente experimentaron un empeoramiento de la insuficiencia cardiaca, que se produjo con una frecuencia del 13,6% (30/220) con Lokelma y del 5,7% (12/209) con placebo. La mayoría de los casos se resolvieron con un manejo clínico adecuado sin necesidad de retirar Lokelma (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

El perfil de seguridad de Lokelma se evaluó en ensayos clínicos que involucraron a 1 760 pacientes, con 507 pacientes expuestos durante un año.

En la Tabla 1 se muestran las reacciones adversas identificadas en ensayos controlados y en informes poscomercialización. Las reacciones adversas enumeradas a continuación se clasifican según la frecuencia y la clasificación por órganos y sistemas (COS). Se utilizó la siguiente convención para determinar la frecuencia de las reacciones adversas: Muy frecuentes (≥ 1/10), Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), Poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100), Raras (≥ 1/10 000 a < 1/1 000), Muy raras (< 1/10 000), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Lista de reacciones adversas en los ensayos clínicos e informes poscomercialización

Clasificación por Órganos y Sistemas		**Muy frecuentes**	**Frecuente**
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			Hipopotasemia
Trastornos gastrointestinales			Estreñimiento
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			Episodios relac con el edema
Trastornos cardiacos		Empeoramiento de insuficiencia cardiaca preexistente	

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipopotasemia

En los ensayos clínicos, el 4,1% de los pacientes tratados con Lokelma desarrollaron hipopotasemia con un valor sérico de potasio inferior a 3,5 mmol/l, que se resolvió con el ajuste de la dosis o la

retirada de Lokelma.

Episodios relacionados con edema

Se notificaron episodios relacionados con edema, incluyendo retención de líquidos, edema generalizado, hipervolemia, edema localizado, edema, edema periférico e hinchazón periférica, en el 5,7% de los pacientes tratados con Lokelma. Estos acontecimientos se observaron solo en la fase de mantenimiento y fueron más frecuentes en pacientes tratados con 15 g. Hasta el 53% de los pacientes se trataron mediante la instauración de un diurético o ajustando la dosis de un diurético; los demás no necesitaron tratamiento.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

La sobredosis de ciclosilicato de sodio y zirconio podría ocasionar hipopotasemia. Se debe vigilar el potasio sérico y administrar suplementos de potasio cuando sea necesario.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: todo el resto de productos terapéuticos; fármacos para el tratamiento de la hiperpotasemia y la hiperfosfatemia, código ATC: V03AE10

Mecanismo de acción

El ciclosilicato de sodio y zirconio es un polvo inorgánico no polimérico y no absorbible, con una estructura uniforme de microporos que captura de forma preferente el potasio y lo intercambia por cationes de hidrógeno y sodio. El ciclosilicato de sodio y zirconio es muy selectivo *in vitro* por los iones de potasio, incluso en presencia de otros cationes como calcio y magnesio. El ciclosilicato de sodio y zirconio captura el potasio en todo el tracto gastrointestinal (GI) y reduce la concentración de potasio libre en la luz GI, con lo que disminuye los niveles séricos de potasio y aumenta la excreción fecal de potasio para resolver la hiperpotasemia.

Efectos farmacodinámicos

El ciclosilicato de sodio y zirconio comienza reduciendo las concentraciones séricas de potasio en solo 1 hora tras su ingestión y la normopotasemia se puede alcanzar normalmente dentro de las 24 a 48 horas siguientes. El ciclosilicato de sodio y zirconio no afecta a las concentraciones séricas de calcio o magnesio ni a la excreción urinaria de sodio. Existe una estrecha correlación entre los niveles séricos iniciales de potasio y la magnitud del efecto; los pacientes que tienen un potasio sérico más alto al principio presentan mayores reducciones del potasio en suero. La excreción urinaria de potasio disminuye, como consecuencia de la reducción de la concentración sérica de potasio. En un estudio de sujetos sanos tratados con Lokelma 5 g o 10 g una vez al día durante cuatro días, la reducción dependiente de la dosis del potasio sérico y la excreción urinaria total de potasio se acompañaron de aumentos medios de la excreción fecal de potasio. No se observaron variaciones estadísticamente significativas en la excreción urinaria de sodio.

No se realizaron estudios para investigar la farmacodinamia cuando se administra ciclosilicato de sodio y zirconio con o sin alimentos.

Se ha demostrado además que el ciclosilicato de sodio y zirconio se une al amonio *in vitro* e *in vivo*, eliminando así el amonio y aumentando los niveles séricos de bicarbonato. Los pacientes tratados con Lokelma presentaron un aumento del bicarbonato de 1,1 mmol/l con 5 g una vez al día, de 2,3 mmol/l con 10 g una vez al día y de 2,6 mmol/l con 15 g una vez al día, en comparación con un aumento medio de 0,6 mmol/l entre los pacientes que recibieron un placebo. En un entorno en el que no se controlaron otros factores que afectan a la renina y la aldosterona, Lokelma demostró un cambio independiente de la dosis de los niveles séricos medios de aldosterona (intervalo: -30% a -31%) en comparación con el grupo placebo (+14%). No se han observado efectos constantes sobre la presión arterial sistólica ni diastólica.

Además, se detectaron reducciones medias del nitrógeno ureico en sangre (BUN) en los grupos tratados con 5 g (1,1 mg/dl) y 10 g (2,0 mg/dl) tres veces al día, en comparación con ligeros aumentos medios en el grupo placebo (0,8 mg/dl) y en el grupo de dosis baja de ciclosilicato de sodio y zirconio (0,3 mg/dl).

Eficacia clínica y seguridad

Los efectos de reducción del potasio de Lokelma han quedado demostrados en tres ensayos aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo en pacientes con hiperpotasemia. En los tres estudios se investigó el efecto inicial de Lokelma para corregir la hiperpotasemia durante un período de 48 horas y, en dos de ellos, se estudió también el mantenimiento del efecto de normopotasemia obtenido. Los estudios de mantenimiento incluyeron pacientes con enfermedad renal crónica (58%), insuficiencia cardiaca (10%), diabetes mellitus (62%) y terapia de inhibidores SRAA (68%). Además, en dos estudios abiertos de mantenimiento se investigó la seguridad a largo plazo de Lokelma. En estos cinco estudios se incluyeron 1 760 pacientes que recibieron Lokelma; 507 estuvieron expuestos durante al menos 360 días. Adicionalmente, se estudió la eficacia y seguridad de Lokelma en un estudio doble ciego controlado por placebo, de 196 pacientes en hemodiálisis crónica con hiperpotasemia que recibieron dosis de Lokelma durante 8 semanas. En los estudios, Lokelma redujo el potasio sérico y mantuvo niveles séricos normales de potasio, independientemente de la causa subyacente de la hiperpotasemia, la edad, el sexo, la raza, la presencia de otras enfermedades o el uso concomitante de inhibidores del SRAA. No se impusieron restricciones alimentarias; se indicó a los pacientes que continuaran con su dieta habitual sin ninguna modificación.

Estudio 1

Estudio de dos fases, controlado con placebo, sobre el tratamiento de corrección y mantenimiento
Se llevó a cabo un ensayo clínico en dos partes, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo de 753 pacientes (edad media de 66 años, intervalo de 22 a 93 años) con hiperpotasemia (5 a ≤ 6,5 mmol/l, promedio de potasio basal de 5,3 mmol/l), entre ellos, pacientes con enfermedad renal crónica, insuficiencia cardiaca, diabetes mellitus y en tratamiento con inhibidores del SRAA. Durante la fase de corrección, se asignó aleatoriamente a los pacientes a recibir Lokelma (1,25 g, 2,5 g, 5 g o 10 g) o un placebo, administrados tres veces al día durante las primeras 48 horas (Tabla 2).

Tabla 2. Fase de corrección (Estudio 1): Porcentaje de sujetos normopotasémicos después de 48 horas de tratamiento con Lokelma

		Dosis de Lokelma (tres veces al día)			
	Placebo	**1,25 g**	**2,5 g**	**5 g**	**10 g**
N	158	154	141	157	143
Potasio sérico basal, mmol/l	5,3	5,4	5,4	5,3	5,3
Normopotasemia al cabo de 48 horas, %	48	51	68	78	86

		Dosis de Lokelma (tres veces al día)			
	Placebo	**1,25 g**	**2,5 g**	**5 g**	**10 g**
Valor p frente al placebo		NS	< 0,001	< 0,001	< 0,001

NS: no significativo

Lokelma 10 g administrado tres veces al día redujo el potasio sérico en 0,7 mmol/l al cabo de 48 horas (p < 0,001 frente al placebo); se observó una reducción del potasio del 14%, que fue estadísticamente significativa, una hora después de la primera dosis. Los pacientes con niveles iniciales más altos de potasio tuvieron una mayor respuesta a Lokelma. Los pacientes con niveles de potasio antes del tratamiento superiores a 5,5 mmol/l (promedio basal de 5,8 mmol/l) mostraron una reducción promedio de 1,1 mmol/l a las 48 horas, en tanto que los que tenían niveles iniciales de potasio inferiores o iguales a 5,3 mmol/l presentaron una reducción promedio de 0,6 mmol/l con la dosis más alta.

Los pacientes que lograron la normopotasemia tras recibir Lokelma durante la fase de corrección fueron aleatorizados nuevamente para recibir un placebo una vez al día o Lokelma una vez al día en el mismo nivel de dosis que habían recibido tres veces al día durante la fase de corrección (Tabla **3**).

Tabla 3. Fase de mantenimiento (12 días, estudio 1): Número medio de días con normopotasemia

	Tratamiento en la fase de mantenimiento (una vez al día)				
	Placebo		**Lokelma**		**Valor p frente al placebo**
Dosis de Lokelma en la fase de corrección	**n**	**Días**	**n**	**Días**	
1,25 g tres veces al día	41	7,6	49	7,2	NS
2,5 g tres veces al día	46	6,2	54	8,6	0,008
5 g tres veces al día	68	6,0	64	9,0	0,001
10 g tres veces al día	61	8,2	63	10,2	0,005

NS: no significativo

Al final del periodo de mantenimiento, cuando se dejó de administrar Lokelma, los niveles promedio de potasio aumentaron hasta casi el nivel basal.

Estudio 2

Estudio de mantenimiento, controlado con placebo, de varias fases, con una fase abierta adicional
En la fase de corrección del estudio, 258 pacientes con hiperpotasemia (promedio basal de 5,6, intervalo de 4,1-7,2 mmol/l) recibieron 10 g de Lokelma administrados tres veces al día durante 48 horas. Se observaron reducciones del potasio 1 hora después de la primera dosis de 10 g de Lokelma. La mediana del tiempo hasta la consecución de normopotasemia fue de 2,2 horas; el 66% de los pacientes lograron la normopotasemia al cabo de 24 horas y el 88% al cabo de 48 horas. Las respuestas fueron más largas en los pacientes con hiperpotasemia más intensa; el potasio sérico disminuyó 0,8, 1,2 y 1,5 mmol/l en pacientes con valores basales de potasio sérico < 5,5, 5,5-5,9 y ≥ 6 mmol/l, respectivamente.

Los pacientes que lograron la normopotasemia (niveles de potasio entre 3,5 y 5 mmol/l) fueron aleatorizados según un diseño doble ciego para recibir una de tres dosis de Lokelma [5 g (n = 45), 10 g (n = 51) o 15 g (n = 56)] o un placebo (n = 85), que se administraron una vez al día durante 28 días (fase de retirada aleatorizada, doble ciego).

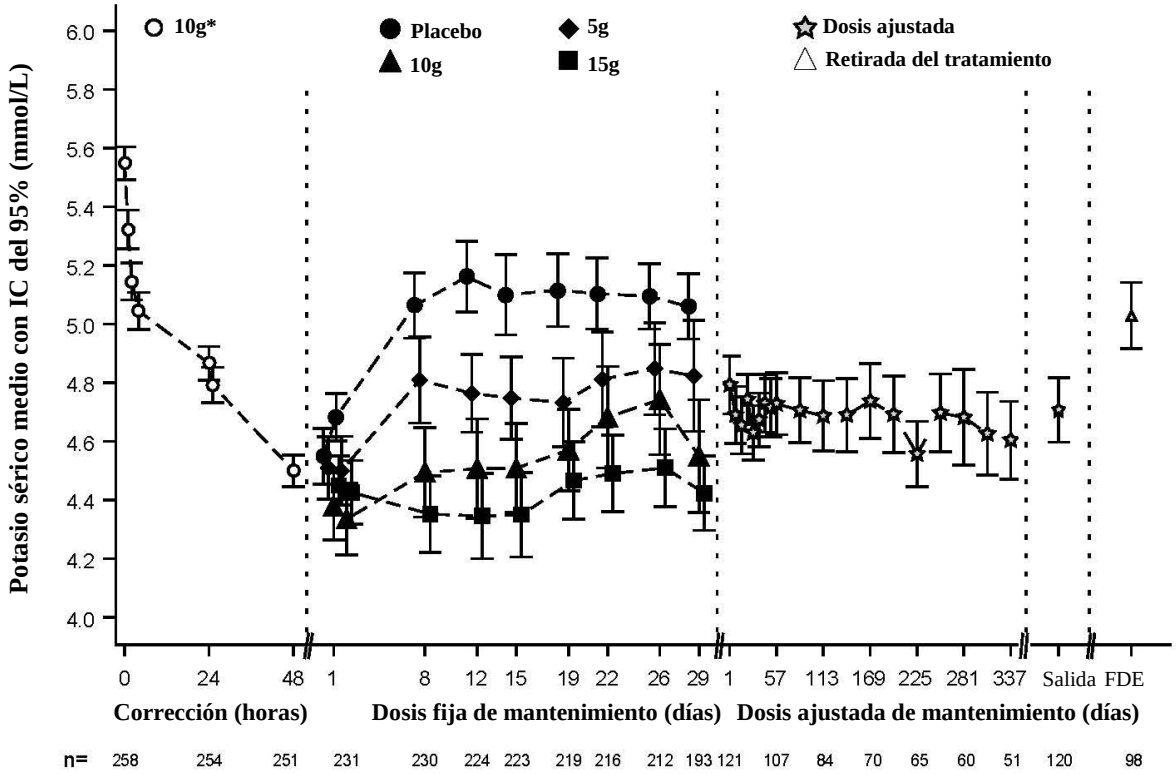
El porcentaje de pacientes que mantuvieron un promedio de potasio sérico < 5,1 mmol/l entre los días 8 y 29 del estudio (período de tres semanas) fue mayor en los tratados con las dosis de Lokelma de 5 g, 10 g y 15 g una vez al día (80%, 90% y 94%, respectivamente), en comparación con el placebo (46%). Se observó una reducción media del potasio sérico de 0,77 mmol/l, 1,10 mmol/l, 1,19 mmol/l y 0,44 mmol/l, respectivamente, y el porcentaje que mantuvieron normopotasemia fue del 71%, 76%, 85% y 48% en los grupos de dosis de 5 g, 10 g y 15 g de Lokelma una vez al día y de placebo, respectivamente.

Resultados de la fase de mantenimiento ampliada con ajuste de la dosis de Lokelma (abierta):
123 pacientes se incorporaron a la fase abierta de 11 meses de duración. El porcentaje de sujetos con un promedio de potasio sérico < 5,1 mmol/l fue del 88%, el nivel sérico medio de potasio fue de 4,66 mmol/l y el porcentaje de mediciones de potasio sérico por debajo de 3,5 mmol/l fue inferior al 1%, entre 3,5 y 5,1 mmol/l, del 77%, o entre 3,5 y 5,5 mmol/l, del 93%, independientemente de otros factores que podrían influir en el potasio sérico. El tratamiento se suspendió al terminar el estudio (día 365).

Las estimaciones de Kaplan-Meier del tiempo hasta la recidiva en la fase de mantenimiento mostraron dependencia de la dosis de este, con una mediana de entre 4 y 21 días con la dosis de 5 g, dependiendo de los valores basales de potasio sérico. Se debe vigilar periódicamente el potasio sérico y ajustarse la dosis de Lokelma, según se describe en la sección 4.2.

En la Figura 1 se muestra la media de potasio sérico durante las fases de corrección y mantenimiento del estudio.

Figura 1. Fases de corrección y mantenimiento (Estudio 2): Niveles séricos medios de potasio en el tiempo con un IC del 95%



Salida=Última Visita 1 día desde la última Dosis, FDE=Fin del Estudio (7 días +/- 1 día después de la última Dosis)

*Administrado tres veces al día

Estudio 3

Estudio en pacientes con enfermedad renal crónica con hiperpotasemia
Este estudio doble ciego, controlado con placebo, de escalado de la dosis se realizó en 90 pacientes (60 tratados con Lokelma; 30 controles) con TFGe basal entre 30-60 ml/min/1,73m^2 y con hiperpotasemia (potasio sérico basal de 5,2 mmol/l, intervalo de 4,6 - 6 mmol/l). Se asignó aleatoriamente a los pacientes para recibir dosis progresivas de Lokelma (0,3 g, 3 g y 10 g) o un placebo, que se administraron tres veces al día con las comidas durante dos a cuatro días. La variable primaria fue la tasa de variación del potasio sérico con respecto al valor basal durante los 2 primeros días de tratamiento. El ensayo alcanzó la variable primaria de eficacia con las dosis de 3 g y 10 g de Lokelma en comparación con el placebo. Lokelma en las dosis de 10 g y de 3 g indujo reducciones máximas medias de 0,92 mmol/l y 0,43 mmol/l, respectivamente. Los análisis de la orina recogida durante 24 horas revelaron que Lokelma redujo la excreción urinaria de potasio con respecto al valor basal en 15,8 mmol/24 h en comparación con un aumento de 8,9 mmol/ 24 h con placebo ($p < 0,001$). La excreción de sodio no se modificó con respecto a la observada con el placebo (aumento de 25,4 mmol/24 h con 10 g y aumento de 36,9 mmol/24 h con placebo (NS)).

Estudio 4

Estudio de dos fases, multicéntrico, multidosis, abierto de seguridad y eficacia
En este estudio se evaluaron los efectos de Lokelma a largo plazo (hasta 12 meses) en 751 sujetos con hiperpotasemia (promedio basal 5,59 mmol/l; rango 4,3-7,6 mmol/l). Las condiciones entre las comorbilidades incluyeron enfermedad renal crónica (65%), diabetes mellitus (64%), insuficiencia cardiaca (15%) e hipertensión (83%). Se notificó el uso de diuréticos y de inhibidores del SRAA en un 51% y un 70% de los sujetos, respectivamente. Durante la fase de corrección, se administraron 10 g de Lokelma tres veces al día durante al menos 24 horas y hasta 72 horas. Los sujetos que alcanzaron normopotasemia (3,5-5,0 mmol/l, incluidos) dentro de las 72 horas, entraron en la fase de mantenimiento del estudio. Todos los sujetos en la fase de mantenimiento recibieron Lokelma en una dosis de inicio de 5 g una vez al día que podía aumentarse en incrementos de 5g una vez al día (hasta un máximo de 15 g una vez al día) o reducirse (hasta un mínimo de 5 g en días alternos) basado en el régimen de ajuste de dosis.

Se alcanzó normopotasemia en 494/748 (66%), 563/748 (75%) y 583/748 (78%) de los sujetos después de 24, 48 y 72 horas de la administración de la fase de corrección con una reducción promedio en potasio sérico del 0,81 mmol/l, 1,02 mmol/l y 1,10 mmol/l a las 24 (n=748), 48 (n=104) y 72 (n=28) horas, respectivamente. La normopotasemia fue dependiente de la concentración basal de potasio, en los sujetos que tenían las concentraciones de potasio sérico más altas tuvieron la reducción más prominente tras el inicio de la medicación del estudio, pero la proporción más baja de sujetos que lograron normopotasemia. Ciento veintiséis pacientes tuvieron un potasio sérico basal ≥ 6,0 mmol/l (potasio basal medio 6,28 mmol/l). Estos sujetos tuvieron una reducción media de 1,37 mmol/l al final de la fase de corrección.

Tabla 4. Fase de corrección (Estudio 4): proporción de sujetos con concentraciones de potasio sérico entre 3,5 y 5,0 mmol/l, inclusive, o entre 3,5 and 5,5 mmol/l, inclusive, por el día de la fase de corrección del estudio – población con intención de tratar

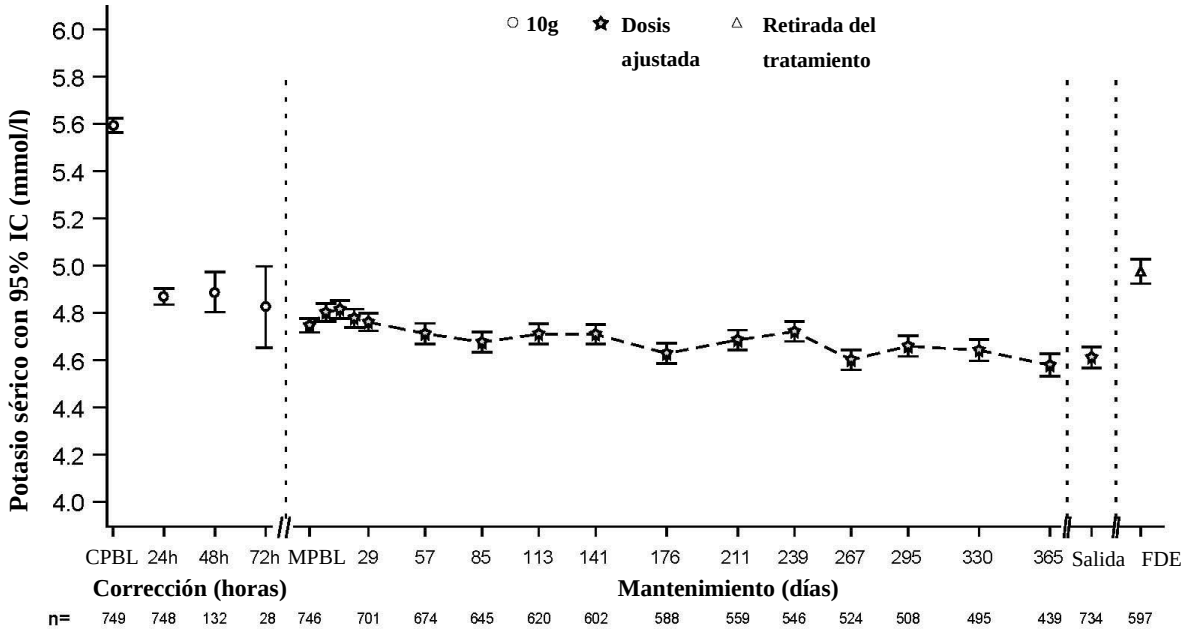
Fase de correccion (FC)	Lokelma 10 g tres veces al día (N=749)					
	Potasio sérico 3,5 to 5,0 mmol/l, inclusive			Potasio sérico 3,5 to 5,5 mmol/l, inclusive		
	n/N	Proporción	95% IC	n/N	Proporción	95% IC
FC a 24 horas	494/748	0,660	0,625, 0.694	692/748	0,925	0,904, 0,943
FC a 48 horas	563/748	0,753	0,720, 0.783	732/748	0,979	0,965, 0,988
FC a 72 horas/Última FC	583/748	0,779	0,748, 0.809	738/748	0,987	0,976, 0,994

Nota: Un sujeto tuvo un valor post-dosis que fue más de 1 día tras la última dosis. Por tanto, el sujeto fue seleccionado para el grupo de Población con intención de tratar de la Fase de Corrección; sin embargo, el punto de tiempo fue excluido del análisis.

La normopotasemia se mantuvo mientras los pacientes permanecieron medicados y la media de potasio sérico aumentó tras la discontinuación. Entre aquellos pacientes que estaban usando inhibidores del SRAA como tratamiento basal, el 89% no suspendió la terapia de inhibidores del SRAA, el 74% pudieron mantener la misma dosis durante la fase de mantenimiento y entre aquéllos que no usaban inhibidores del SRAA como tratamiento basal, el 14% pudieron iniciar esta terapia. Durante la fase de mantenimiento, el 75,6% de los sujetos mantuvieron normopotasemia, a pesar del uso de inhibidores del SRAA.

La figura 2 muestra el potasio sérico medio sobre las fases de corrección y de mantenimiento del estudio.

Figura 2: Fases de corrección y de mantenimiento en el estudio abierto de 12 meses (Estudio 4) – media de potasio sérico en el tiempo con un IC del 95%.



CPBL=Fase de corrección basal, MPBL=Fase de mantenimiento basal
Salida= Última Visita 1 día desde la última Dosis, FDE=Fin del Estudio (7 días +/- 1 día después de la Última Dosis)

Estudio 5

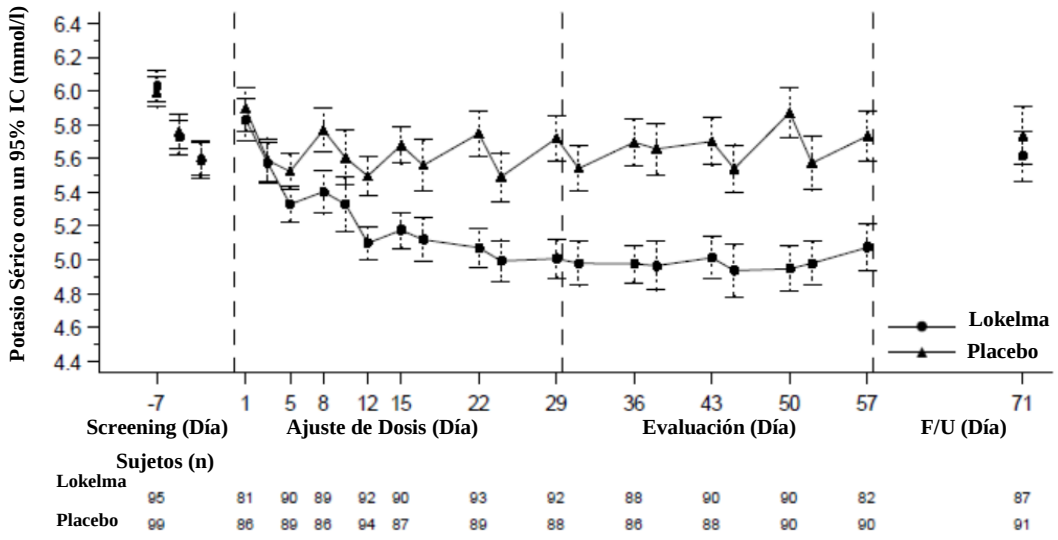
Estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes en hemodiálisis crónica
En este estudio, 196 pacientes (edad media de 58 años, rango de 20 a 86 años) con enfermedad renal terminal, en diálisis estable durante al menos 3 meses e hiperpotasemia prediálisis persistente, se aleatorizaron para recibir Lokelma 5 g o placebo una vez al día los días sin diálisis. En el momento de la aleatorización, los niveles medios de potasio sérico fueron de 5,8 mmol/l (rango 4,2-7,3 mmol/l) en el grupo de Lokelma y de 5,9 mmol/l (rango 4,2-7,3 mmol/l) en el grupo de placebo. Para lograr un nivel de potasio en suero prediálisis entre 4,0 y 5,0 mmol/l durante el período de ajuste de dosis (las primeras 4 semanas), la dosis podría ajustarse semanalmente en incrementos de 5 g hasta 15 g una vez al día, basándose en la medición de potasio en suero prediálisis después de la ILID. La dosis alcanzada al final del período de ajuste de dosis se mantuvo durante las 4 semanas siguientes del período de evaluación. Al final del período de ajuste de dosis, el 37%, el 43% y el 19% de los pacientes tomaban Lokelma 5 g, 10 g y 15 g. La proporción de respondedores, definidos como aquellos sujetos que mantuvieron un potasio sérico prediálisis entre 4,0 y 5,0 mmol/l en al menos 3 de cada 4 tratamientos

de diálisis después del ILID y que no recibieron terapia de rescate durante el período de evaluación, fue del 41% en el grupo de Lokelma y del 1% en el grupo de placebo (p < 0,001) (ver Figura 3).

En los análisis post hoc, el número de veces que los pacientes tuvieron potasio sérico entre 4,0 y 5,0 mmol/l después del ILID, durante el período de evaluación, fue mayor en el grupo de Lokelma. El 24% de los pacientes estuvieron dentro de este rango en las cuatro visitas, en el grupo de Lokelma, y ninguno en el grupo de placebo. Los análisis post-hoc mostraron que la proporción de pacientes que mantuvieron el nivel de potasio sérico entre 3,5 y 5,5 mmol/l en al menos 3 de cada 4 tratamientos de diálisis después del ILID durante el período de evaluación fue 70% en el grupo de Lokelma y 21% en el grupo de placebo.

Al final del tratamiento, el nivel medio de potasio sérico después de la diálisis fue de 3,6 mmol/l (rango 2,6-5,7 mmol/l) en el grupo de Lokelma y de 3,9 mmol/l (rango 2,2-7,3 mmol/l) en el grupo de placebo. No hubo diferencias entre los grupos de Lokelma y de placebo en la ganancia de peso interdialítico (GPID). El GPID se definió como el peso antes de la diálisis menos el peso después de la diálisis en la sesión anterior y se midió después del ILID.

Figura 3: Niveles medios de potasio sérico antes de la diálisis a lo largo del tiempo en pacientes en diálisis crónica



F/U- periodo de seguimiento
Las barras de error mostradas corresponden a intervalos de confianza del 95%.
n = Número de pacientes con mediciones de potasio que no faltan en una visita en particular.

Estudio 6 - PRIORITIZE HF

Se trató de un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo cuyo objetivo era evaluar si un régimen de tratamiento con Lokelma permitiría aumentar la dosis de los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) a las dosis objetivo a los 3 meses frente a placebo en pacientes con insuficiencia cardiaca e hiperpotasemia o con alto riesgo de desarrollar hiperpotasemia. La variable primaria del estudio fue la proporción de sujetos que a los 3 meses se encontraba en las 4 categorías siguientes: Sin inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)/bloqueantes de los receptores de angiotensina (ARA)/bloqueantes de los receptores de angiotensina/inhibidores de la neprilisina (ARNI) o a una dosis inferior a la dosis objetivo y sin antagonistas de los receptores de mineralocorticoides (ARM); IECA/ARA/ARNI a la dosis objetivo y sin ARM; ARM a una dosis inferior a la dosis objetivo; ARM a la dosis objetivo.

Los pacientes con insuficiencia cardiaca de clase II-IV de la New York Heart Association (NYHA) con Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo (FEVI) ≤40%, tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) de 20-59 ml/min/1,73 m^2 y potasio sérico de 4,0-5,5 mmol/l se aleatorizaron a recibir Lokelma o placebo (1:1) durante 3 meses. Se sugirió aumentar la dosis de los inhibidores del SRAA a la recomendadas por las guías, pero no fue obligatorio, y los ajustes de dosis de Lokelma o placebo se realizaron en paralelo para prevenir la hiperpotasemia.

El estudio finalizó prematuramente durante la pandemia de Covid-19 debido a problemas de reclutamiento y a dificultades para garantizar un seguimiento adecuado de la seguridad cuando los pacientes no pudieron asistir a las visitas de control del estudio y de laboratorio. Como consecuencia, se aleatorizaron 182 pacientes en lugar de los 280 previstos. La finalización prematura del estudio impide extraer conclusiones firmes sobre la variable primaria de eficacia y otras variables de eficacia.

Estudio 7 - REALIZE-K

Se trató de un ensayo en fase 4, prospectivo, doble ciego, de retirada aleatorizada, destinado a determinar la eficacia y seguridad de Lokelma en la optimización del tratamiento con ARM en pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de eyección reducida. La variable primaria fue la aparición de una respuesta óptima, definida como la combinación de potasio sérico en el intervalo normal (3,5-5,0 mmol/l), con una dosis de espironolactona ≥25 mg/día, sin necesidad de tratamiento de rescate para la hiperpotasemia.

En este estudio participaron adultos con diagnóstico establecido de insuficiencia cardiaca (≥ 3 meses de duración, FEVI ≤40% con síntomas de clase II-IV de la NYHA que recibían tratamiento con un IECA/ARA/ARNI y un bloqueante de los receptores betaadrenérgicos (salvo contraindicación) a dosis estables durante ≥4 semanas. Se permitió la participación de los no tratados con un ARM y de los que recibían espironolactona o eplerenona <25 mg una vez al día.

Los pacientes fueron seleccionados y entraron en un periodo de *run-in* abierto con dos cohortes. La cohorte 1 incluyó a pacientes con evidencia de hiperpotasemia prevalente (definida como potasio sérico 5,1-5,9 mmol/l) y un TFGe ≥30 ml/min/1,73 m^2. Los pacientes de esta cohorte recibieron Lokelma para corregir el potasio al rango normal, tras lo cual se inició o se aumentó la dosis de espironolactona según el protocolo. La cohorte 2 incluyó a pacientes con alto riesgo de hiperpotasemia (definidos como antecedentes de potasio sérico >5,0 mmol/l en los 36 meses previos y TFGe ≥30 ml/min/1,73 m^2 o potasio sérico 4,5-5,0 mmol/l con TFGe 30-60 ml/min/1,73 m^2 o potasio sérico 4,5-5,0 mmol/l y edad >75 años). A estos pacientes se les empezó a administrar espironolactona o se les subió la dosis hasta alcanzar la dosis objetivo; los que desarrollaron hiperpotasemia recibieron Lokelma para corregir el potasio hasta el rango normal, mientras que a los que no alcanzaron la hiperpotasemia en 4 semanas se les retiró del estudio.

En este ensayo, el uso de Lokelma condujo a una mayor aparición de respuesta óptima para la variable primaria en comparación con placebo (Odds Ratio [OR] 4,45 [IC del 95%: 2,89-6,86], p<0,001, porcentajes estimados 71% frente a 36%). Estos resultados fueron consistentes cuando se excluyeron del análisis los pacientes que recibieron 15 g de Lokelma en el momento de la aleatorización. Lokelma también mejoró las variables secundarias frente a placebo: la aparición de normopotasemia en la dosis aleatorizada de espironolactona y sin terapia de rescate para hiperpotasemia (OR 4,58 [IC 95%: 2,78-7,55], p<0,001; porcentajes estimados 58% frente a 23%); la aparición de espironolactona ≥25 mg/dosis diaria (OR 4,33 [IC 95% 2,50-7,52], p<0,001; porcentajes estimados 81% vs 50%); tiempo hasta primer episodio de hiperpotasemia (potasio sérico >5,0 mmol/l) (Hazard Ratio [HR 0,51] [IC 95% 0,37-0,71], p<0,001); y tiempo hasta la primera disminución o interrupción de la dosis de espironolactona debido a hiperpotasemia (HR 0,37 [IC 95% 0,17-0,73], p=0,006).

Estudio 8 - STABILIZE-CKD

Se trata de un estudio en fase 3, de retirada aleatorizada, doble ciego, de grupos paralelos, controlado con placebo, con el objetivo de evaluar si Lokelma, como complemento del tratamiento con IECA/ARA, es superior al placebo en la ralentización de la progresión de la Enfermedad renal crónica

(ERC) a lo largo del tiempo en pacientes con hiperpotasemia o en riesgo de hiperpotasemia. Las variables coprimarias fueron la pendiente total de la TFGe (desde la aleatorización hasta el final del tratamiento) y la pendiente crónica de la TFGe (desde 12 semanas después de la aleatorización hasta el final del tratamiento).

El estudio incluyó a pacientes con una TFGe 25-59 ml/min/1,73 m^2, cociente de albúmina/creatinina en orina (CACo) de 200-5 000 mg/g e hiperpotasemia (potasio sérico >5,0 a ≤6,5 mmol/l) con un tratamiento adecuado/limitado con IECA/ARA o normopotasemia con un tratamiento limitado con IECA/ARA. Se excluyó del estudio a los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva de clase III a IV de la NYHA en el momento de la selección o con antecedentes previos de insuficiencia cardiaca grave o sintomática.

El estudio incluyó un período de cribado, una fase de iniciación (con un máximo de 72 horas de tratamiento con Lokelma abierto para que los participantes mantuvieran o alcanzaran la normokalemia), una fase de *run-in* de 3 meses (en la que se preveía aumentar el lisinopril o el valsartán hasta las dosis máximas toleradas con Lokelma abierto para el control del potasio), una fase de mantenimiento aleatorizada y ciega con una duración inicialmente prevista de 24 meses (1:1 Lokelma ciego o placebo equivalente, y tanto lisinopril o valsartán como Lokelma/placebo fueron titulados y monitorizados para evaluaciones de eficacia y seguridad), y una visita de seguimiento.

El ensayo finalizó prematuramente debido a problemas de reclutamiento, lo que dio lugar a un tamaño de muestra reducido de 760 pacientes aleatorizados, frente a los 1 360 previstos, y a una duración del seguimiento posaleatorización más corta (mediana de ~8 - 9 meses, frente a los 24 meses previstos). Esto impide extraer conclusiones sobre la pendiente de la TFGe y los resultados renales duros.

En un análisis conjunto de estudios clínicos de Lokelma controlados con placebo en pacientes no sometidos a diálisis (PRIORITIZE-HF, REALIZE-K, STABILIZE-CKD), más pacientes con insuficiencia cardiaca preexistente experimentaron un empeoramiento de la insuficiencia cardiaca con Lokelma comparado con los de placebo (ver sección 4.8).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Lokelma en uno o más grupos de la población pediátrica con hiperpotasemia (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

El ciclosilicato de sodio y zirconio es un compuesto insoluble e inorgánico que es no metabolizable. Además, se ha demostrado en ensayos clínicos que no es absorbido de forma sistémica. Un estudio *in vivo* de balance de masas en ratas reveló que el ciclosilicato de sodio y zirconio se recuperaba en las heces sin indicios de absorción sistémica. Debido a estos factores y a su insolubilidad, no se han realizado estudios *in vivo* ni *in vitro* para examinar sus efectos sobre las enzimas del citocromo P450 (CYP450) o la actividad de los transportadores.

Eliminación

El ciclosilicato de sodio y zirconio se elimina por las heces.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ninguno

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

5 o 10 g de polvo en sobres formados por un laminado de PET/aluminio/LLDPE o PET/LDPE/aluminio/EAA/LLDPE

Tamaños de envases: 3, 30, o envase múltiple que contiene 90 (3 envases de 30) sobres

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial para su eliminación.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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
EU/1/17/1173/013

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 22 marzo 2018

Fecha de la última renovación: 15 febrero 2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos https://www.ema.europa.eu.

ANEXO II

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Suecia

AstraZeneca AB
Karlebyhusentren Astraallen,
SE-152 57 Södertälje
Suecia

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **- Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:
- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lokelma 5 g polvo para suspensión oral
ciclosilicato de sodio y zirconio

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada sobre contiene 5 g de ciclosilicato de sodio y zirconio
Alto contenido de sodio - ver prospecto para más información.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para suspensión oral.
3 sobres
30 sobres

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sobres de PET/alu/LLDPE
EU/1/17/1173/001 3 sobres
EU/1/17/1173/002 30 sobres

Sobres de PET/LDPE/alu/EAA/LLDPE
EU/1/17/1173/007 3 sobres
EU/1/17/1173/009 30 sobres

13. NÚMERO DE LOTE <, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO >

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

lokelma 5 g

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE EXTERIOR DEL ENVASE MÚLTIPLE DE SOBRES– CON BLUE BOX

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lokelma 5 g polvo para suspensión oral
ciclosilicato de sodio y zirconio

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada sobre contiene 5 g de ciclosilicato de sodio y zirconio
Alto contenido de sodio - ver prospecto para más información.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para suspensión oral.
Envase múltiple: 90 (3 envases de 30) sobres

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1173/013 Envase múltiple: 90 (3 envases de 30) sobres

13. NÚMERO DE LOTE <, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO >

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

lokelma 5 g

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CARTONAJE INTERIOR DE LOS SOBRES DEL ENVASE MÚLTIPLE – SIN BLUE BOX

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lokelma 5 g polvo para suspensión oral
ciclosilicato de sodio y zirconio

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada sobre contiene 5 g de ciclosilicato de sodio y zirconio
Alto contenido de sodio - ver prospecto para más información.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para suspensión oral.
30 sobres. Componente de un envase múltiple, no se puede vender por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1173/013 Envase múltiple: 90 (3 envases de 30) sobres

13. NÚMERO DE LOTE <, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO >

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

lokelma 5 g

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

SOBRE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Lokelma 5 g polvo para suspensión oral
ciclosilicato de sodio y zirconio
Vía oral

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Para abrir, cortar por la parte superior.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE <, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO >

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

Cada sobre contiene 5 g.

6. OTROS

AstraZeneca

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lokelma 10 g polvo para suspensión oral
ciclosilicato de sodio y zirconio

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada sobre contiene 10 g de ciclosilicato de sodio y zirconio.
Alto contenido de sodio - ver prospecto para más información.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para suspensión oral.
3 sobres
30 sobres

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AstraZeneca AB
SE 151 85 Södertälje
Suecia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sobres de PET/alu/LLDPE
EU/1/17/1173/003 3 sobres
EU/1/17/1173/004 30 sobres

Sobres de PET/LDPE/alu/EAA/LLDPE
EU/1/17/1173/010 3 sobres
EU/1/17/1173/012 30 sobres

13. NÚMERO DE LOTE <, CÓDIGO DE DONACIÓN Y DEL PRODUCTO >

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

lokelma 10 g

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS

SOBRE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Lokelma 10 g polvo para suspensión oral
ciclosilicato de sodio y zirconio
Vía oral

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Para abrir, cortar por la parte superior.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

Cada sobre contiene 10 g.

6. OTROS

AstraZeneca

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Lokelma 5 g polvo para suspensión oral
Lokelma 10 g polvo para suspensión oral
ciclosilicato de sodio y zirconio

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

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

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Lokelma y para qué se utiliza

Lokelma contiene el principio activo ciclosilicato de sodio y zirconio.

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

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

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Lokelma

No tome Lokelma:
- Si es alérgico al principio activo.

Advertencias y precauciones
Seguimiento
Su médico o enfermero comprobarán su nivel de potasio en sangre cuando empiece a tomar este medicamento:
- Se asegurarán así de que esté recibiendo la dosis correcta. La dosis podrá aumentarse o reducirse dependiendo de su nivel de potasio en la sangre.
- Se podrá interrumpir el tratamiento si el nivel de potasio en sangre es demasiado bajo.
- Informe a su médico o enfermero si está tomando algún medicamento que pueda modificar sus niveles de potasio en sangre, porque podría ser necesario cambiar su dosis de Lokelma. Estos incluyen diuréticos (medicamentos que aumentan la producción de orina), inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), como enalapril, antagonistas de los receptores de la angiotensina como valsartán (medicamentos para la hipertensión arterial y problemas del corazón) e inhibidores de la renina como aliskiren (para hipertensión arterial).

Mientras usted está tomando Lokelma, consulte a su médico o enfermero si
- tiene un trastorno de la señalización cardiaca (prolongación del intervalo QT), ya que Lokelma reduce los niveles de potasio en sangre, lo que puede afectar a la señalización cardiaca.
- es necesario que le hagan una radiografía, ya que Lokelma puede afectar a la interpretación de los resultados.
- tiene dolor repentino o grave en su abdomen, ya que esto puede ser un signo de un problema que se observa con medicamentos que funcionan en el tracto gastrointestinal.
- padece insuficiencia cardiaca preexistente. En algunos pacientes, este medicamento puede empeorar esta enfermedad. Los signos y síntomas de empeoramiento de la insuficiencia cardiaca pueden incluir: dificultad para respirar que empeora; hinchazón de las piernas o los tobillos; aumento repentino de peso. Si experimenta alguno de estos signos y síntomas, póngase en contacto con su médico inmediatamente.

Niños y adolescentes
No administre este medicamento a niños o adolescentes menores de 18 años, ya que no se conocen los efectos de Lokelma en niños o adolescentes.

Otros medicamentos y Lokelma
Informe a su médico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Lokelma puede afectar a la forma en la que se absorben ciertos medicamentos en su tracto digestivo. Si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos, deben tomarse 2 horas antes o después de tomar Lokelma, de lo contrario es posible que no funcionen correctamente.
- tacrólimus (medicamento usado para suprimir el sistema inmunológico de su cuerpo para prevenir el rechazo del transplante de órganos)
- ketoconazol, itraconazol y posaconazol (usados para el tratamiento de infecciones fúngicas)
- atazanavir, nelfinavir, indinavir, ritonavir, saquinavir, raltegravir, ledipasvir y rilpivirina (usados para el tratamiento de la infección por VIH)
- inhibidores de la tirosina quinasa tales como erlotinib, dasatinib y nilotinib (usados para el tratamiento del cáncer)

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

Embarazo y lactancia
Embarazo
No utilice este medicamento durante el embarazo, pues no se dispone de información sobre su uso durante el embarazo.

Lactancia
No se prevén efectos en recién nacidos/lactantes puesto que la exposición sistémica a Lokelma en madres en período de lactancia es insignificante. Lokelma puede ser utilizado durante la lactancia.

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

Lokelma contiene sodio
Este medicamento contiene aproximadamente 400 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada dosis de 5 g. Esto equivale al 20% de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

Hable con su farmacéutico o médico si necesita Lokelma 5 g o más al día durante un período prolongado, especialmente si le han recomendado seguir una dieta baja en sal (sodio).

3. Cómo tomar Lokelma

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

Qué cantidad debe tomar

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

- La dosis recomendada es de 10 g administrados tres veces al día.
- El medicamento tarda uno o dos días en hacer efecto.
- No tome esta dosis inicial durante más de tres días.

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

- La dosis recomendada es de 5 g administrados una vez al día.
- Su médico decidirá si necesita una dosis más alta (10 g una vez al día) o más baja (5 g en días alternos).
- No tome una dosis de mantenimiento de más de 10 g una vez al día.

Si está en terapia de hemodiálisis:

- Tome Lokelma sólo los días sin diálisis.
- La dosis inicial recomendada es de 5 g una vez al día.
- Su médico puede decidir que usted necesita más (hasta 15 g una vez al día).
- No tome más de 15 g una vez al día.

Cómo tomar este medicamento

- Procure tomar Lokelma a la misma hora todos los días.
- Puede tomar este medicamento con o sin comida.

Forma de uso

- Abra el(los) sobre(s) y vierta el polvo en un vaso con unos 45 ml de agua sin gas (no carbonatada).
- Remueva bien y beba el líquido insípido de inmediato.
- El polvo no se disuelve y el líquido tiene un aspecto turbio. El polvo se posará rápidamente en el fondo del vaso. En este caso, vuelva a remover el líquido y bébalo.
- Si fuera necesario, enjuague el vaso con una pequeña cantidad de agua y bébala para tomar todo el medicamento.

Si toma más Lokelma del que debe

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

Si olvidó tomar Lokelma

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

Si interrumpe el tratamiento con Lokelma

No reduzca la dosis de este medicamento ni deje de tomarlo sin hablar con el médico que se lo recetó. Si lo hace, podrían volver a aumentar sus niveles de potasio en la sangre.

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

4. Posibles efectos adversos

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

Informe a su médico o enfermero si presenta alguno de los siguientes efectos adversos:
Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas).
- Empeoramiento de la insuficiencia cardiaca preexistente

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):
- se siente cansado, o tiene debilidad muscular o calambres musculares; podrían ser signos de que su potasio en sangre ha disminuido demasiado. Consulte a su médico inmediatamente si estos síntomas se agravan.
- nota una acumulación de líquido en los tejidos, lo que provoca una hinchazón extraña o inesperada en alguna parte del cuerpo (normalmente los pies y los tobillos).
- estreñimiento.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Lokelma

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el sobre después de "CAD/EXP". La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.
Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Lokelma
El principio activo es ciclosilicato de sodio y zirconio.

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

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

Este medicamento no contiene ningún otro componente.

Aspecto del producto y contenido del envase
El polvo para suspensión oral es un polvo de color blanco a gris. Se presenta en un sobre.

Lokelma 5 g polvo para suspensión oral

Cada sobre contiene 5 g de polvo.

Lokelma 10 g polvo para suspensión oral
Cada sobre contiene 10 g de polvo.

Los sobres se presentan en una caja con 3, 30, o envase múltiple que contiene 90 (3 envases de 30) sobres.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Suecia

Responsable de la fabricación

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Suecia

AstraZeneca AB
Karlebyhusentren Astraallen,
SE-152 57 Södertälje
Suecia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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 40 809034100

Eesti
AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

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 85 808 9900

Norge
AstraZeneca AS
Tlf: +47 21 00 64 00

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
Sími: +354 535 7000

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

Κύπρος
Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija
SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Österreich
AstraZeneca Österreich GmbH
Tel: +43 1 711 31 0

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

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

România
AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija
AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

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

Suomi/Finland
AstraZeneca Oy
Puh/Tel: +358 10 23 010

Sverige
AstraZeneca AB
Tel: +46 8 553 26 000

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: https://www.ema.europa.eu