

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lokelma 5 g pulver til mikstur, suspensjon
Lokelma 10 g pulver til mikstur, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Lokelma 5 g pulver til mikstur, suspensjon

Hver dosepose inneholder 5 g natriumzirkoniumsyklosilikat
Hver dosepose à 5 g inneholder ca. 400 mg natrium.

Lokelma 10 g pulver til mikstur, suspensjon

Hver dosepose inneholder 10 g natriumzirkoniumsyklosilikat
Hver dosepose à 10 g inneholder ca. 800 mg natrium.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til mikstur, suspensjon

Hvitt til grått pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Lokelma er indisert til behandling av hyperkalemi hos voksne pasienter (se pkt. 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Korrigeringsfase

Anbefalt startdose av Lokelma er 10 g tre ganger daglig. Pulveret tas som en suspensjon i vann. Når normokalemi er oppnådd bør vedlikeholdsdosering følges (se under).

Normokalemi oppnås typisk innen 24 til 48 timer. Dersom pasientene fortsatt er hyperkalemiske etter 48 timer med behandling, kan samme dosering fortsettes i ytterligere ett døgn. Hvis normokalemi ikke oppnås etter 72 timer med behandling, bør andre behandlingsstrategier vurderes.

Vedlikeholdsfase

Når normokalemi er oppnådd, skal den laveste effektive dose Lokelma fastsettes for å forhindre tilbakevendende hyperkalemi. Det anbefales en startdose på 5 g én gang daglig. Hvis nødvendig kan dosen titreres opp til 10 g én gang daglig, eller ned til 5 g annenhver dag, avhengig av hva som kreves for å vedlikeholde et normalt kaliumnivå. Vedlikeholdsdosen bør ikke overskride 10 g én gang daglig.

Serum-kaliumnivå bør sjekkes regelmessig under behandlingen (se pkt. 4.4).

Glemt dose

Hvis pasienten glemmer en dose, bør de instrueres til å ta neste vanlige dose til planlagt tid.

Spesielle populasjoner

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon som ikke får kronisk hemodialyse.

Hos pasienter som får dialyse, skal Lokelma kun doseres på dager uten dialyse. Anbefalt startdose er 5 g én gang daglig. For å etablere normokalemi (4,0-5,0 mmol/l) kan dosen titreres ukentlig opp eller ned, basert på predialytisk serum-kaliumnivå etter et langt interdialytisk intervall (long inter-dialytic interval (LIDI)). Dosen kan justeres med en ukes intervall, i trinn på 5 g, opp til en dose på 15 g én gang daglig på dager uten dialyse. Det anbefales å overvåke serum-kaliumnivå ukentlig under dosejustering. Når normokalemi oppnås, skal kalium overvåkes regelmessig (f.eks. månedlig, eller oftere, basert på klinisk vurdering hvor endret inntak av kalium i kosten eller legemidler som påvirker serum-kalium, tas i betraktning).

Pasienter med nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Eldre

Ingen spesielle retningslinjer for dosering og administrering anbefales for denne populasjonen.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Lokelma hos barn og ungdom (i alderen under 18 år) har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Hele doseposen(e)s innhold skal tømmes i et glass vann (ca. 45 ml), og blandes godt. Væsken er uten smak og skal drikkes mens den ennå er uklar. Pulveret blir ikke oppløst. Hvis pulveret legger seg på bunnen av glasset, skal innholdet røres om på nytt og inntas. For å være sikker på at alt innholdet inntas, skyll glasset med mer vann om nødvendig,

Suspensjonen kan inntas med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Serum-kaliumnivå

Serum-kalium bør monitoreres ved klinisk indikasjon også etter at det gjøres endringer av legemidler som påvirker serum-kaliumkonsentrasjonen (f.eks. hemmere av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) eller diuretika) og etter at Lokelma-dosen er titrert.

Monitoreringshyppighet vil avhenge av flere faktorer, bl.a. andre legemidler, progresjon av kronisk nyresykdom og inntak av kalium i kosten.

Hypokalemi

Hypokalemi kan observeres (se pkt. 4.8). For å forebygge moderat til alvorlig hypokalemi i slike tilfeller, kan det være nødvendig å titrere dosen som beskrevet under vedlikeholdsdosering. Hos pasienter med alvorlig hypokalemi skal Lokelma seponeres og pasienten revurderes.

Forverring av preeksisterende hjertesvikt

Pasienter med preeksisterende hjertesvikt, særlig de som er utsatt for væskeoverbelastning og dekompensasjon ved økt natriuminntak, skal overvåkes med hensyn til tegn på forverring av hjertesvikt. Disse tegnene kan være økt dyspné, ødem og rask vektøkning, og skal behandles i henhold til standard klinisk praksis (se pkt. 4.8).

QT-forlengelse

Ved justering av hyperkalemi, kan en forlengelse av QT-intervallet observeres som det fysiologiske resultatet av en nedgang i serum-kaliumkonsentrasjonen.

Risiko for interaksjon med røntgenstråler

Natriumzirkoniumsyklosilikat kan være ugjennomtrengelig for røntgenstråler. Dersom pasienter gjennomgår røntgenundersøkelse av mageregionen bør radiografene være oppmerksomme på dette.

Perforert tarm

Det er uvisst om bruken av Lokelma gir risiko for perforert tarm. Man bør være spesielt oppmerksom på tegn og symptomer på perforert tarm, ettersom det tidligere er rapportert ved bruk av kaliumbindere, inkludert Lokelma.

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder ca. 400 mg natrium per 5 g dose. Dette tilsvarer 20 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

Lokelma anses å ha høyt natriuminnhold. Dette må særlig tas i betraktning hos personer som går på en natriumfattig diett.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Andre legemidlers effekt på natriumzirkoniumsyklosilikat

Det forventes ikke at andre legemidler påvirker den farmakologiske effekten av natriumzirkoniumsyklosilikat, ettersom natriumzirkoniumsyklosilikat verken absorberes eller metaboliseres i kroppen.

Natriumzirkoniumsyklosilikats effekt på andre legemidler

Da natriumzirkoniumsyklosilikat verken absorberes eller metaboliseres i kroppen og ikke bindes til andre legemidler i nevneverdig grad, har det begrenset påvirkning på andre legemidler. Natriumzirkoniumsyklosilikat kan forbigående øke pH i magesekken ved å absorbere hydrogenioner. Dette kan føre til endret løselighet og absorpsjonskinetikk av samtidig administrerte legemidler med pH-avhengig biotilgjengelighet. I en klinisk interaksjonsstudie hos friske frivillige ble samtidig administrering av natriumzirkoniumsyklosilikat og amlodipin, klopidogetrel, atorvastatin, furosemid, glipizid, warfarin, losartan eller levotyrosin ikke forbundet med noen klinisk relevante legemiddelinteraksjoner. Som for samtidig administrering av dabigatran med andre modifikatorer av magesyre, var C_{max} - og AUC-verdier for dabigatran omtrent 40 % lavere ved samtidig administrering av natriumzirkoniumsyklosilikat. Det er ikke nødvendig med dosejustering eller administrere noen av disse legemidlene på ulike tidspunkter. Natriumzirkoniumsyklosilikat bør imidlertid administreres minst 2 timer før eller 2 timer etter orale legemidler med klinisk betydningsfull gastrisk pH-avhengig biotilgjengelighet.

Eksempler på legemidler som bør administreres 2 timer før eller etter natriumzirkoniumsyklosilikat for å unngå en mulig legemiddelinteraksjon som følge av forhøyet gastrisk pH, er azolantimykotika (ketokonazol, itrakonazol og posakonazol), legemidler mot hiv (atazanavir, nelfinavir, indinavir,

ritonavir, sakonavir, raltegravir, ledipasvir og rilpivirin) og tyrosinkinasehemmere (erlotinib, dasatinib og nilotinib).

Natriumzirkoniumsyklosilikat kan administreres på samme doseringstidspunkt med orale legemidler som ikke har pH-avhengig biotilgjengelighet.

I en annen interaksjonsstudie hos friske frivillige viste samtidig administrering av Lokelma 15 g med takrolimus 5 mg en reduksjon i AUC- og C_{max} -verdiene for takrolimus på henholdsvis 37 % og 29 %. Derfor bør takrolimus tas minst 2 timer før eller etter Lokelma. I den samme studien ble det ikke påvist noen klinisk betydningsfull interaksjon ved samtidig administrering av Lokelma og ciklosporin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen data på bruk av natriumzirkoniumsyklosilikat hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Som et forsiktighetstiltak er det anbefalt å unngå bruk av Lokelma under graviditet.

Amming

En studie hos rotter viste at maternal eksponering for natriumzirkoniumsyklosilikat ikke hadde noen effekt på postnatal utvikling. På grunn av dets fysikalsk-kjemiske egenskaper blir ikke natriumzirkoniumsyklosilikat absorbert systemisk og forventes ikke å skilles ut i morsmelk. Ingen effekt på nyfødte/spedbarn som ammes er forventet ettersom systemisk eksponering av natriumzirkoniumsyklosilikat er minimal hos ammende mødre. Lokelma kan benyttes ved amming.

Fertilitet

Det finnes ingen tilgjengelige data fra mennesker på effekten av natriumzirkoniumsyklosilikat på fertilitet. Hos rotter ble det ikke påvist noen effekt på fertilitet ved behandling med natriumzirkoniumsyklosilikat.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Lokelma har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene var hypokalemi (4,1 %) og ødemrelaterte hendelser (5,7 %).

I to åpne kliniske studier med eksponering for Lokelma i opptil ett år hos 874 deltagere, rapporterte utprøverne følgende relaterte hendelser: gastrointestinale hendelser [forstoppelse (2,9 %), kvalme (1,6 %), diaré (0,9 %), abdominale smerter/distensjon (0,5 %) og oppkast (0,5 %)] og overfølsomhetsreaksjoner [utslett (0,3 %) og kløe (0,1 %)]. Disse hendelsene var milde til moderate, ingen ble rapportert som alvorlige, og de bedret seg generelt mens pasienten fortsatte behandlingen. På grunn av det åpne studiedesignet kan det ikke fastslås noen årsakssammenheng mellom disse hendelsene og bruk av Lokelma.

I kliniske studier utført i land med en hovedsakelig asiatisk befolkning forekom forstoppelse med en anslått hyppighet på 8,9 % hos pasienter som ikke stod på dialyse, og som fikk Lokelma. Dette bedret seg ved dosejustering eller seponering av behandlingen.

I en sammenslått analyse av tre placebokontrollerte kliniske studier av Lokelma blant pasienter som

ikke stod på dialyse, opplevde noen pasienter med preeksisterende hjertesvikt forverring av hjertesvikt. Dette forekom med en frekvens på 13,6 % (30/220) for Lokelma og 5,7 % (12/209) for placebo. De fleste tilfellene kunne håndteres med hensiktsmessig klinisk behandling uten seponering av Lokelma (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Sikkerhetsprofilen for Lokelma ble vurdert i kliniske studier som inkluderte 1 760 pasienter hvorav 507 pasienter ble eksponert i ett år.

Bivirkningene som ble identifisert i de kontrollerte studiene og rapportene etter markedsføring, er vist i [Tabell 1](#). Bivirkningene oppført nedenfor er klassifisert etter frekvens og organklassesystem. Følgende frekvenskategori av bivirkninger er brukt: Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$); svært sjeldne ($< 1/10\ 000$); ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelig data).

Tabell 1. Oversikt over bivirkninger i kliniske studier og rapporter etter markedsføring

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Hypokalemi
Gastrointestinale sykdommer		Forstoppelse
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		Ødemrelaterte hendelser
Hjertesykdommer	Forverring av preeksisterende hjertesvikt	

Beskrivelse av utvalgte bivirkningsreaksjoner

Hypokalemi

I de kliniske studiene utviklet 4,1 % av pasientene som fikk Lokelma, hypokalemi med serumkaliumverdier mindre enn 3,5 mmol/l, noe som bedret seg ved dosejustering eller seponering av Lokelma.

Ødemrelaterte hendelser

Ødemrelaterte hendelser, inkludert væskeretensjon, generalisert ødem, hypervolemi, lokalisert ødem, ødem, perifert ødem og perifer opphovning ble rapportert hos 5,7 % av Lokelma-pasientene. Disse hendelsene ble kun observert i vedlikeholdsfasen og ble sett hyppigere hos pasienter som ble behandlet med 15 g. Inntil 53 % ble behandlet ved å starte med diuretika eller ved å justere diuretikadosen. De øvrige trengte ikke behandling.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Overdose med natriumzirkoniumsyklosilikat kan føre til hypokalemi. Kaliumnivå i serum bør monitoreres og kaliumtilskudd gis ved behov.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Alle andre terapeutiske preparater, midler mot hyperkalemi og hyperfosfatemi, ATC-kode: V03AE10

Virkningsmekanisme

Natriumzirkoniumsyklosilikat er et ikke-polymert uorganisk pulver som ikke absorberes. Det har en ensartet mikroporestruktur som fortrinnsvis fanger kalium i bytte mot hydrogen- og natriumkationer. Natriumzirkoniumsyklosilikat er svært selektivt for kaliumioner *in vitro*, selv i nærvær av andre kationer som kalsium og magnesium. Natriumzirkoniumsyklosilikat binder kalium gjennom hele gastrointestinal (GI)-traktus og reduserer konsentrasjonen av fritt kalium i GI-lumen. Dette fører til senket serum-kaliumnivå og økt fekal kaliumekskresjon, og forbedring av hyperkalemi.

Farmakodynamiske effekter

Natriumzirkoniumsyklosilikat begynner å senke serum-kaliumkonsentrasjonen allerede fra 1 time etter inntak, og normokalemi kan typisk oppnås innen 24 til 48 timer. Natriumzirkoniumsyklosilikat har ingen effekt på serumkonsentrasjonen av kalsium, eller magnesium, eller urinutskillelsen av natrium. Graden av effekt er nært korrelert med serum-kaliumnivå ved oppstart av behandlingen. Pasienter med høyere serum-kaliumnivå ved behandlingsoppstart opplever større reduksjon i serum-kalium. Som en konsekvens av reduksjon i serumkonsentrasjonen av kalium er det en reduksjon i urinutskillelsen av kalium. I en studie med friske frivillige som fikk Lokelma 5 mg eller 10 mg én gang daglig i fire dager, ble det observert en doseavhengig reduksjon av serum-kalium og total kaliumutskillelse i urinen, og en gjennomsnittlig økning i fekal kaliumekskresjon. Det ble ikke observert noen statistisk signifikante endringer i natriumutskillelse i urinen.

Ingen studier har blitt utført for å undersøke farmakodynamikken når natriumzirkoniumsyklosilikat administreres med eller uten mat.

Natriumzirkoniumsyklosilikat er vist å binde ammonium *in vitro* og *in vivo* og dermed redusere ammonium og øke serum-bikarbonat. Pasienter som ble behandlet med Lokelma fikk en økning i bikarbonat på 1,1 mmol/l ved dosering 5 g én gang daglig, 2,3 mmol/l ved dosering 10 g én gang daglig og 2,6 mmol/l ved dosering 15 g én gang daglig. Til sammenlikning økte bikarbonat i gjennomsnitt med 0,6 mmol/l for placebo-gruppen. I et miljø der andre faktorer som påvirker renin og aldosteron ikke ble kontrollert, medførte Lokelma en doseuavhengig endring i gjennomsnittlig serum-aldosteron (med variasjon fra -30 % til -31 %) sammenliknet med placebo-gruppen (+14 %). Ingen konsistent effekt på systolisk eller diastolisk blodtrykk ble sett.

Det ble også observert en gjennomsnittlig reduksjon av urinstoff (BUN) i gruppene med dosering 5 g (1,1 mg/dl) og 10 g (2,0 mg/dl) tre ganger daglig, sammenliknet med små gjennomsnittlige økninger hos placebogruppen (0,8 mg/dl) og lavdose natriumzirkoniumsyklosilikat-gruppen (0,3 mg/dl).

Klinisk effekt og sikkerhet

Lokelmas kaliumsenkende effekt er vist i tre randomiserte, dobbeltblindede, placebokontrollerte studier hos pasienter med hyperkalemi. Alle tre studiene undersøkte initial effekt av Lokelma for korrigering av hyperkalemi i løpet av en 48 timers periode og i to av studiene ble også vedlikehold av oppnådd normokalemisk effekt undersøkt. Vedlikeholdsstudiene inkluderte pasienter med kronisk nyresykdom (58 %), hjertesvikt (10 %), diabetes mellitus (62 %) og bruk av RAAS-hemmere (68 %). I tillegg undersøkte to åpne vedlikeholdsstudier sikkerhet av Lokelma ved langtidsbruk. Disse fem studiene inkluderte 1 760 pasienter som fikk Lokelma; 507 ble behandlet i minst 360 dager. I tillegg ble effekt og sikkerhet av Lokelma undersøkt i en dobbeltblindet, placebokontrollert studie hos 196 pasienter med hyperkalemi på kronisk hemodialyse som fikk doser

med Lokelma i 8 uker. I studiene reduserte Lokelma serum-kalium og opprettholdt normale serum-kaliumnivåer uavhengig av den underliggende årsak til hyperkalemi, alder, kjønn, rase, komorbiditet eller samtidig bruk av RAAS-hemmere. Pasientene ble bedt om å fortsette sitt normale kosthold uten noen spesifiserte endringer.

Studie 1

En tofase placebokontrollert studie av korrigering og vedlikeholdsbruk

En todelt, dobbeltblindet, randomisert, placebokontrollert klinisk studie med 753 pasienter (gjennomsnittsalder 66 år, fra 22 til 93 år) med hyperkalemi (5 til $\leq 6,5$ mmol/l, gjennomsnittlig serum-kalium ved baseline var 5,3 mmol/l). Studien inkluderte pasienter med kronisk nyresykdom, hjertesvikt, diabetes mellitus og pasienter som brukte RAAS-hemmere. Under korrigeringsfasen ble pasientene randomisert til Lokelma (1,25 g, 2,5 g, 5 g eller 10 g) eller placebo, tre ganger daglig de første 48 timene (tabell 2).

Tabell 2. Korrigeringsfase (studie 1): Prosentvis normokalemiske pasienter etter 48 timer med Lokelma

	Placebo	Lokelma-dose, (tre ganger daglig)			
		1,25 g	2,5 g	5 g	10 g
N	158	154	141	157	143
Serum-kalium ved baseline, mmol/l	5,3	5,4	5,4	5,3	5,3
Normokalemisk ved 48 timer, %	48	51	68	78	86
p-verdi vs. Placebo		NS	< 0,001	< 0,001	< 0,001

NS: ikke signifikant

Lokelma 10 g administrert tre ganger daglig senket serum-kalium med 0,7 mmol/l ved 48 timer ($p < 0,001$ vs. placebo). En statistisk signifikant reduksjon av serum-kalium på 14 % ble observert 1 time etter første dose. Pasienter med høyere utgangsnivå av serum-kalium hadde en større respons på Lokelma. Pasienter som hadde serum-kaliumnivå på over 5,5 mmol/l (gjennomsnittlig baseline-nivå 5,8 mmol/l) før behandling fikk en gjennomsnittlig reduksjon på 1,1 mmol/l etter 48 timer. De som hadde et utgangsnivå på 5,3 mmol/l hadde en gjennomsnittlig reduksjon på 0,6 mmol/l ved høyeste dose.

Pasientene som ble normokalemiske etter å ha fått Lokelma under korrigeringsfasen ble randomisert på nytt til å få enten placebo én gang daglig eller Lokelma én gang daglig i samme styrke som under korrigeringsfasen (tabell 3).

Tabell 3. Vedlikeholdsfasen (12 dager, studie 1): Gjennomsnittlig antall normokalemiske dager

		Behandling i vedlikeholdsfasen (1 gang daglig)			
		Placebo	Lokelma	P-verdi vs. placebo	
Lokelma-dose i korrigeringsfasen	n	Dager	n	Dager	
1,25 g 3 ganger daglig	41	7,6	49	7,2	NS
2,5 g 3 ganger daglig	46	6,2	54	8,6	0,008
5 g 3 ganger daglig	68	6,0	64	9,0	0,001
10 g 3 ganger daglig	61	8,2	63	10,2	0,005

NS: ikke signifikant

Etter vedlikeholdsfasen, når Lokelma ikke lenger ble gitt, økte gjennomsnittlig serum-kaliumnivå opp mot baseline-nivå.

Studie 2

En flerfase, placebokontrollert vedlikeholdsstudie med en ytterligere åpen fase

I korrigeringsfasen av studien fikk 258 pasienter med hyperkalemi (gjennomsnittlig baseline 5,6, fra 4,1-7,2 mmol/l) 10 g Lokelma tre ganger daglig i 48 timer. Reduksjon i serum-kalium ble observert 1 time etter den første dosen på 10 g Lokelma. Median tid til normokalemi var 2,2 timer. 66 % av pasientene oppnådde normokalemi etter 24 timer, og 88 % etter 48 timer. Responsen var større hos pasienter med mer alvorlig hyperkalemi. For pasienter med baseline-nivå av serum-kalium på < 5,5, 5,5 – 5,9 og ≥ 6 mmol/l falt serum-kalium med henholdsvis 0,8, 1,2 og 1,5 mmol/l.

Pasientene som oppnådde normokalemi (kaliumnivå mellom 3,5 og 5 mmol/l) ble randomisert dobbeltblindet til én av tre doser med Lokelma [5 g (n=45), 10 g (n=51) eller 15 g (n=56)] eller placebo (n=85) gitt én gang daglig i 28 dager (dobbeltblindet, randomisert seponeringsfase).

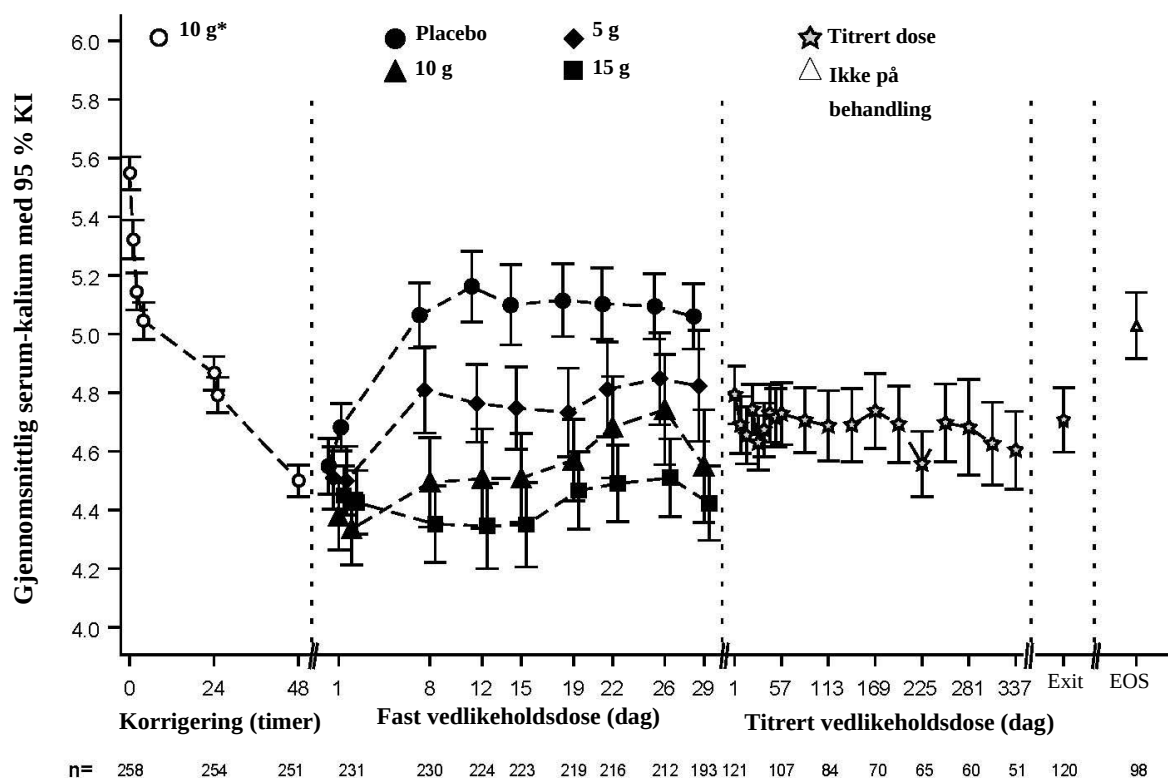
Andel pasienter med gjennomsnittlig serum-kalium < 5,1 mmol/l fra dag 8 til 29 (3 ukers periode) i studien var større for gruppene som fikk Lokelma én gang daglig i doser på 5 g, 10 g eller 15 g (henholdsvis 80 %, 90 % og 94 %) enn placebo-gruppen (46 %). Det var en gjennomsnittlig reduksjon i serum-kalium på henholdsvis 0,77 mmol/l, 1,10 mmol/l, 1,19 mmol/l og 0,44 mmol/l, og andelen som forble normokalemiske var henholdsvis 71 %, 76 %, 85 % og 48 % av personene som fikk Lokelma 5 g, 10 g og 15 g én gang daglig og i placebogruppene.

Det ble gjennomført en åpen vedlikeholdsstudie med Lokelma titrering som varte i 11 måneder. 123 pasienter deltok i denne fasen. Andelen personer med gjennomsnittlig serum-kaliumnivå < 5,1 mmol/l var 88 % og gjennomsnittlig serum-kaliumnivå var 4,66 mmol/l. Andelen med serum-kalium-målinger under 3,5 mmol/l var mindre enn 1 %, andelen med målinger mellom 3,5 og 5,1 mmol/l var 77 %, og andelen med målinger mellom 3,5 og 5,5 mmol/l var 93 %, uavhengig av andre faktorer som kan påvirke serum-kalium. Behandlingen ble seponert ved avslutning av studien (dag 365).

Kaplan-Meier estimat av tid til tilbakefall i vedlikeholdsfasen viste at tid til tilbakefall var doseavhengig, med en median tid på 4-21 dager for 5 g avhengig av baseline serum-kalium verdier. Serum-kalium bør sjekkes regelmessig og Lokelma bør dosetitreres som angitt i pkt. 4.2.

Figur 1 illustrerer gjennomsnittlig kaliumnivå i serum i korreksjons- og vedlikeholdsfasene i studien.

Figur 1. Korrigerings- og vedlikeholdsfaser (studie 2): Gjennomsnittlig serum-kalium over tid med 95 % KI



Exit=Siste besøk innen 1 dag etter siste dose, EOS=studieslutt (7 dager +/- 1 dag etter siste dose)

*Gitt tre ganger daglig

Studie 3

En studie hos pasienter med kronisk nyresykdom og hyperkalemi

Dette var en dobbeltblindet, placebokontrollert, doseeskalerende studie med 90 pasienter (60 som fikk Lokelma, 30 i kontrollgruppen). Pasientene hadde baseline eGFR mellom 30-60 ml/min/1,73 m² og hyperkalemi (serum-kalium ved baseline 5,2 mmol/l, varierte fra 4,6-6 mmol/l). Pasientene ble randomisert til økende doser av Lokelma (0,3 g, 3 g og 10 g) eller placebo, dosert tre ganger daglig i to til fire dager. Dosene ble gitt sammen med måltid. Det primære endepunktet var hastigheten for endring i serum-kalium fra baseline-nivå gjennom de to første behandlingsdagene. Studien nådde det primære effektendepunktet sammenliknet med placebo for Lokelma-dosene på 3 g og 10 g. Dosering av Lokelma i doser på 10 g og 3 g ga gjennomsnittlig reduksjon på henholdsvis 0,92 mmol/l og 0,43 mmol/l. Tjuefire timers urin samling viste at Lokelma reduserte utskillelsen av kalium gjennom urinen fra baseline med 15,8 mmol/24 timer sammenliknet med placebo som ga en økning på 8,9 mmol/24 timer (p<0,001). Utskillelse av natrium var uendret sammenliknet med placebo (10 g ga en økning på 25,4 mmol/24 timer sammenliknet med placebo som ga en økning på 36,9 mmol/24 timer (NS)).

Studie 4

En tofase, flerdose, åpen multisenterstudie på sikkerhet og effekt

Langtidseffekter (opptil 12 måneder) av Lokelma ble undersøkt i denne studien hos 751 pasienter med hyperkalemi (gjennomsnitt ved baseline 5,59 mmol/l, variasjon 4,3-7,6 mmol/l). Komorbiditeter inkluderte kronisk nyresykdom (65 %), diabetes mellitus (64 %), hjertesvikt (15 %) og hypertensjon (83 %). Bruk av diuretika og RAAS-hemmere ble rapportert av henholdsvis 51 og 70 % av pasientene. I korrigeringsfasen ble 10 g Lokelma administrert tre ganger daglig i minst 24 timer og opptil 72 timer. Pasienter som oppnådde normokalemi (3,5-5,0 mmol/l, inklusive) innen 72 timer gikk videre til studiens vedlikeholdsfase. Alle pasientene i vedlikeholdsfasen fikk en startdose med

Lokelma på 5 g én gang daglig som kunne økes i trinn på 5 g én gang daglig (til maksimalt 15 g én gang daglig) eller reduseres (til minimum 5 g én gang annenhver dag) ut fra titreringsregimet.

Normokalemi ble oppnådd hos 494/748 (66 %), 563/748 (75 %) og 583/748 (78 %) av pasientene 24, 48 og 72 timer etter dosering i korrigeringsfasen, med en gjennomsnittlig reduksjon av serum-kalium på henholdsvis 0,81 mmol/l, 1,02 mmol/l og 1,10 mmol/l ved 24 (n = 748), 48 (n = 104) og 72 (n = 28) timer. Normokalemi var avhengig av kaliumkonsentrasjon ved baseline. Pasienter med de høyeste serum-kaliumkonsentrasjonene ved baseline fikk mest fremtredende reduksjon etter oppstart med studielegemidlet, men hadde den laveste andelen pasienter som oppnådde normokalemi. 126 pasienter hadde serum-kalium ved baseline $\geq 6,0$ mmol/l (gjennomsnittlig kalium ved baseline på 6,28 mmol/l). Disse pasientene hadde en gjennomsnittlig reduksjon på 1,37 mmol/l på slutten av korrigeringsfasen.

Tabell 4. Korrigeringsfase (studie 4): andel pasienter med serum-kaliumkonsentrasjoner mellom 3,5 og 5,0 mmol/l, inklusive, eller mellom 3,5 og 5,5 mmol/l, inklusive, etter studiedag i korrigeringsfasen – ITT-populasjon

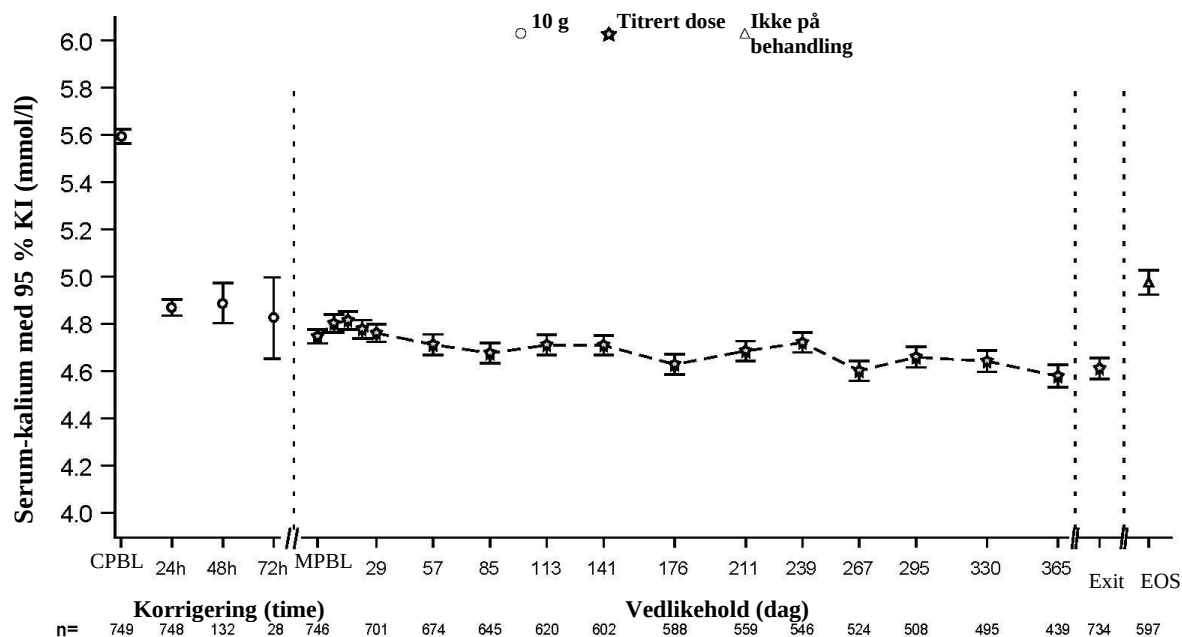
Korrigeringsfase (CP)	Lokelma 10 g tre ganger daglig (N=749)					
	Serum-kalium 3,5 til 5,0 mmol/l, inklusive			Serum-kalium 3,5 til 5,5 mmol/l, inklusive		
	n/N	Andel	95 % KI	n/N	Andel	95 % KI
CP ved 24 timer	494/748	0,660	0,625, 0,694	692/748	0,925	0,904, 0,943
CP ved 48 timer	563/748	0,753	0,720, 0,783	732/748	0,979	0,965, 0,988
CP ved 72 timer/CP siste	583/748	0,779	0,748, 0,809	738/748	0,987	0,976, 0,994

Merk: Én pasient hadde en verdi etter dosering som var mer enn 1 dag etter siste dose. Pasienten var derfor kvalifisert for korrigeringsfasens ITT-populasjon. Tidspunktet ble imidlertid ekskludert fra analysen.

Normokalemi ble opprettholdt mens pasientene fikk legemidlet, og gjennomsnittlig serum-kalium økte etter seponering. Blant pasientene som brukte RAAS-hemmere ved baseline, ble behandling med RAAS-hemmer ikke seponert hos 89 %, og 74 % kunne fortsette på samme dose under vedlikeholdsfasen. Blant de som ikke brukte RAAS-hemmere ved baseline, kunne 14 % starte med denne behandlingen. Under vedlikeholdsfasen opprettholdt 75,6 % av pasientene normokalemi til tross for at de brukte RAAS-hemmere.

Figur 2 illustrerer gjennomsnittlig kaliumnivå i serum i løpet av korrigerings- og vedlikeholdsfasene av studien.

Figur 2: Korrigerings- og vedlikeholdsfaser i 12-måneders åpen studie (studie 4) – gjennomsnittlig serum-kalium over tid med 95 % KI



CPBL=Baseline, korrigeringsfase, MPBL=baseline, vedlikeholdsfase

Exit=Siste besøk innen 1 dag etter siste dose, EOS=studieslutt (7 dager +/- 1 dag etter siste dose)

Studie 5

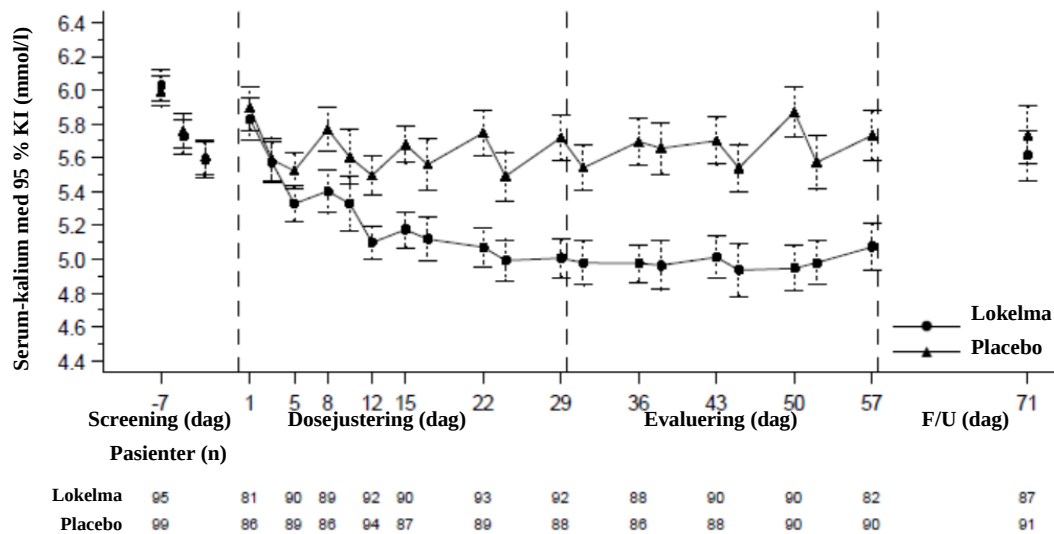
En randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie hos pasienter på kronisk hemodialyse.

I denne studien ble 196 pasienter (gjennomsnittsalder 58 år, variasjon 20 til 86 år) med terminal nyresvikt, på stabil dialyse i minst 3 måneder, og med vedvarende predialytisk hyperkalemi, randomisert til å få Lokelma 5 g eller placebo én gang daglig på dager uten dialyse. Ved randomisering var gjennomsnittlig serum-kaliumnivå 5,8 mmol/l (variasjon 4,2-7,3 mmol/l) i Lokelma-gruppen og 5,9 mmol/l (variasjon 4,2-7,3 mmol/l) i placebogruppen. For å oppnå predialytisk serum-kaliumnivå mellom 4,0-5,0 mmol/l i løpet av dosejusteringsperioden (de første 4 ukene) kunne dosen justeres ukentlig i trinn på 5 g, opp til en dose på 15 g én gang daglig, basert på predialytisk måling av serum-kalium etter LIDI. Dosen som ble nådd på slutten av dosejusteringsperioden ble opprettholdt gjennom den påfølgende evalueringsperioden på 4 uker. Ved slutten av dosejusteringsperioden brukte henholdsvis 37 %, 43 % og 19 % av pasientene Lokelma 5 g, 10 g og 15 g. Andelen respondere, definert som pasienter som opprettholdt predialytisk serum-kaliumnivå mellom 4,0 og 5,0 mmol/l ved minst 3 av 4 dialysebehandlinger etter LIDI og som ikke fikk tilleggsbehandling under evalueringsperioden, var 41 % i Lokelma-gruppen og 1 % i placebogruppen ($p < 0,001$) (se figur 3).

I en posthoc-analyse var antall ganger pasientene hadde serum-kalium mellom 4,0 og 5,0 mmol/l etter LIDI under evalueringsperioden høyere i Lokelma-gruppen. 24 % av pasientene i Lokelma-gruppen var innenfor dette området ved alle 4 besøk, og ingen i placebogruppen. Post hoc-analysen viste at andelen pasienter som opprettholdt serum-kaliumnivå mellom 3,5 og 5,5 mmol/l ved minst 3 av 4 dialysebehandlinger etter LIDI under evalueringsperioden var 70 % i Lokelma-gruppen og 21 % i placebogruppen.

Ved slutten av behandlingen var gjennomsnittlig postdialytisk serum-kaliumnivå 3,6 mmol/l (variasjon 2,6-5,7 mmol/l) i Lokelma-gruppen og 3,9 mmol/l (variasjon 2,2-7,3 mmol/l) i placebogruppen. Det var ingen forskjeller mellom Lokelma- og placebogruppen når det gjaldt interdialytisk vektøkning (IDWG). IDWG var definert som predialytisk vekt minus postdialytisk vekt ved forrige dialysebehandling, og ble målt etter LIDI.

Figur 3: Gjennomsnittlig predialytisk serum-kaliumnivå over tid hos pasienter på kronisk dialyse



F/U – oppfølgingsperiode

Usikkerhetsstolpene tilsvare 95 % konfidensintervall.

N = Antall pasienter som ikke manglet kaliummålinger ved et bestemt besøk

Studie 6 – PRIORITIZE-HF

Dette var en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert studie for å vurdere om et behandlingsregime som omfatter Lokelma, tillater at behandlinger med hemmere av renin-angiotensin-aldosteron-systemet (RAAS) titreres opp til måldosene ved 3 måneder vs. placebo hos pasienter med hjertesvikt og hyperkalemi eller med høy risiko for å utvikle hyperkalemi. Det primære endepunktet i studien var andelen forsøkspersoner i de følgende 4 kategoriene ved 3 måneder: Ingen angiotensinkonverterende enzym-hemmere (ACE-hemmere) / angiotensinreseptorblokkere (ARB) / angiotensinreseptor-neprilysin-inhibitorer (ARNI) eller under måldosen og ingen mineralokortikoidreseptor-antagonist (MRA); ACE-hemmer/ARB/ARNI ved måldosen og ingen MRA; MRA under måldosen; MRA ved måldosen.

Hjertesviktpasienter med New York Heart Association (NYHA)-klasse II–IV med venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (LVEF) ≤ 40 %, estimert glomerulær filtrasjonshastighet (eGFR) 20–59 ml/min/1,73 m² og serum-kalium på 4,0–5,5 mmol/l ble randomisert til å få Lokelma eller placebo (1:1) i 3 måneder. Det ble oppmuntret til opp-titrering av RAAS-hemmere til doser som er i tråd med anbefalingene i retningslinjene, men dette var ikke pålagt, og Lokelma- eller placebo-dosen ble titrert parallelt for å forebygge hyperkalemi.

Studien ble avsluttet før tiden under covid-19-pandemien på grunn av rekrutteringsutfordringer og utfordringer med å sørge for tilstrekkelig sikkerhetsovervåking når pasientene ikke kunne møte til studiebesøk og laboratorieprøver. Dette førte at 182 pasienter ble randomisert istedenfor de planlagte 280. Fordi studien ble avsluttet før tiden, er det ikke mulig å trekke noen endelige konklusjoner knyttet til det primære effektmålet og andre effektmål.

Studie 7 – REALIZE-K

Dette var en prospektiv, dobbeltblindet fase 4-studie med randomisert seponering for å fastslå sikkerhet og effekt av Lokelma ved optimalisering av behandling med MRA hos pasienter med hjertesvikt med redusert ejeksjonsfraksjon. Det primære endepunktet var forekomst av optimal respons, definert som en kombinasjon av serum-kalium innenfor normalt område (3,5–5,0 mmol/l),

behandling med en spironolakton-dose på ≥ 25 mg daglig og uten behov for redningsbehandling av hyperkalemi.

Til denne studien ble det rekruttert voksne som hadde blitt diagnostisert med hjertesvikt med ≥ 3 måneders varighet, LVEF ≤ 40 % med symptomer av NYHA-klasse II–IV, og som fikk behandling med en ACE-hemmer/ARB/ARNI og en beta-adrenerg reseptorblokker (med mindre dette var kontraindisert) ved en stabil dose i ≥ 4 uker. Pasienter som ikke hadde fått behandling med en MRA, og pasienter som fikk spironolakton eller eplerenon < 25 mg én gang daglig, hadde mulighet til å delta.

Pasientene ble screenet og inkludert i en åpen innkjøringsfase med to kohorter. Kohort 1 inkluderte pasienter med tegn på prevalent hyperkalemi (definert som serum-kalium 5,1–5,9 mmol/l) og eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m². Pasientene i denne kohorten fikk Lokelma for å korrigere kaliumnivået til normalt område, etterfulgt av oppstart eller opp-titrering av spironolakton i henhold til protokoll. Kohort 2 inkluderte pasienter med høy risiko for hyperkalemi (definert som enten tidligere tilfeller med serum-kalium $> 5,0$ mmol/l i løpet av de siste 36 månedene og eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m² ELLER serum-kalium 4,5–5,0 mmol/l med eGFR 30–60 ml/min/1,73 m² ELLER serum-kalium 4,5–5,0 mmol/l og alder > 75 år. For disse pasientene ble spironolakton startet eller titrert opp mot måldosen. De som utviklet hyperkalemi fikk Lokelma for å korrigere kaliumnivået til normalt område, mens de som ikke ble hyperkalemiske i løpet av 4 uker, ble ekskludert fra videre deltakelse i studien.

I denne studien førte bruk av Lokelma til høyere forekomst av optimal respons for det primære endepunktet sammenlignet med placebo (OR 4,45 [95 % KI 2,89–6,86], $p < 0,001$, estimerte prosentandeler 71 % vs. 36 %). Disse resultatene var konsistente da pasienter som fikk 15 g Lokelma ved randomisering, ble ekskludert fra analysen. Lokelma ga også en forbedring i sekundære endepunkter vs. placebo: forekomst av normokalemi ved den randomiserte spironolakton-dosen og uten redningsbehandling av hyperkalemi (HK) (OR 4,58 [95 % KI 2,78–7,55], $p < 0,001$; estimerte prosentandeler 58 % vs. 23 %); forekomst av en daglig spironolakton-dose på ≥ 25 mg (OR 4,33 [95 % KI 2,50–7,52], $p < 0,001$; estimerte prosentandeler 81 % vs. 50 %); tid til første HK-episode (serum-K⁺ $> 5,0$ mmol/l) (HR 0,51 [95 % KI 0,37–0,71], $p < 0,001$); og tid til første reduksjon eller seponering av spironolakton-dosen på grunn av HK (HR 0,37 [95 % KI 0,17–0,73], $p = 0,006$).

Studie 8 – STABILIZE-CKD

Dette var en dobbeltblindet, placebokontrollert fase 3-studie med randomisert seponering og parallelle grupper for å vurdere om Lokelma, som tillegg til behandling med ACE-hemmere / ARB, er overlegen placebo når det gjelder å bremse progresjonen av kronisk nyresykdom (CKD) over tid hos pasienter med hyperkalemi eller risiko for hyperkalemi. De koprime endepunktene var total stigning i eGFR (fra randomisering til behandlingsslutt) og kronisk stigning i eGFR (fra 12 uker etter randomisering til behandlingsslutt).

Til studien ble det rekruttert pasienter med eGFR 25–59 ml/min/1,73 m², albumin-kreatinin-ratio i urin (u-AKR) 200–5 000 mg/g og hyperkalemi (serum-kalium [s-K⁺] $> 5,0$ til $\leq 6,5$ mmol/l) som fikk adekvat/begrenset behandling med ACE-hemmere/ARB, eller som hadde normokalemi og fikk begrenset behandling med ACE-hemmere/ARB. Pasienter som hadde kongestiv hjertesvikt av NYHA-klasse III til IV på screeningtidspunktet, eller som tidligere hadde blitt diagnostisert med alvorlig eller symptomatisk hjertesvikt, ble ekskludert fra studien.

Studien omfattet en screeningperiode, en oppstartsfasen (med åpen Lokelma-behandling i opptil 72 t, slik at deltakerne kunne vedlikeholde eller oppnå normokalemi), en 3-måneders innkjøringsfase (med forventet opp-titrering av lisinopril eller valsartan til maksimale tolererte doser under åpen behandling med Lokelma for å kontrollere kaliumkonsentrasjonene), en opprinnelig planlagt 24-måneders randomisert blindet vedlikeholdsfasen (1:1 blindet Lokelma eller tilsvarende placebo, og både lisinopril eller valsartan og Lokelma/placebo ble titrert og overvåket med tanke på vurdering av effekt og sikkerhet), og et oppfølgingsbesøk.

Studien ble avsluttet tidlig på grunn av rekrutteringsutfordringer, som førte til en redusert

utvalgsstørrelse på 760 randomiserte pasienter i motsetning til de planlagte 1 360 pasientene og kortere varighet av oppfølgingen etter randomisering (median ~ 8–9 måneder, i motsetning til de planlagte 24 månedene). Det kan derfor ikke trekkes konklusjoner med hensyn til stigning i eGFR og harde nyrerelaterte utfallsmål.

I en sammenslått analyse av placebokontrollerte kliniske studier av Lokelma blant pasienter som ikke stod på dialyse (PRIORITIZE-HF, REALIZE-K, STABILIZE-CKD), opplevde flere pasienter med preeksisterende hjertesvikt forverring av hjertesvikt ved behandling med Lokelma sammenlignet med de som fikk placebo (se pkt. 4.8).

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Lokelma i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved hyperkalemi (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Natriumzirkoniumsyklosilikat er en uorganisk, uløselig forbindelse som ikke blir enzymatisk metabolisert. Kliniske studier har vist at det ikke blir absorbert systemisk. En massebalansestudie *in vivo* hos rotter viste at natriumzirkoniumsyklosilikat ble gjenfunnet i feces uten noe tegn på systemisk absorpsjon. På grunn av disse faktorene og forbindelsens uløselighet, har ingen *in vivo*- eller *in vitro*-studier blitt utført for å undersøke effekten på cytokrom P450 (CYP450)-enzymer eller transporteraktivitet.

Eliminasjon

Natriumzirkoniumsyklosilikat elimineres via feces.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjons- og utviklingstoksitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Ingen.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

5 eller 10 g pulver i doseposer av PET/alu/LLDPE- eller PET/LDPE/alu/EAA/LLDPE laminat.

Pakningsstørrelser: 3 eller 30 doseposer, eller flerpakning med 90 (3 pakninger med 30) doseposer

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. mars 2018

Dato for siste fornyelse: 15. februar 2023

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Sverige

AstraZeneca AB
Karlebyhusentren Astraallen
SE-152 57 Södertälje
Sverige

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Lokelma 5 g pulver til mikstur, suspensjon
natriumzirkoniumsyklosilikat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver dosepose inneholder 5 g natriumzirkoniumsyklosilikat.
Høyt natriuminnhold – se pakningsvedlegg for mer informasjon.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til mikstur, suspensjon.
3 doseposer
30 doseposer

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

PET/alu/LLDPE doseposer

EU/1/17/1173/001 3 doseposer

EU/1/17/1173/002 30 doseposer

PET/LDPE/alu/EAA/LLDPE doseposer

EU/1/17/1173/007 3 doseposer

EU/1/17/1173/009 30 doseposer

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

lokelma 5 g

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE ESKE TIL DOSEPOSER, FLERPAKNING – MED BLUE BOX****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Lokelma 5 g pulver til mikstur, suspensjon
natriumzirkoniumsyklosilikat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver dosepose inneholder 5 g natriumzirkoniumsyklosilikat.
Høyt natriuminnhold – se pakningsvedlegg for mer informasjon.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til mikstur, suspensjon.
Flerpakning: 90 (3 pakninger med 30) doseposer

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1173/013 Flerpakning: 90 (3 pakninger med 30) doseposer

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

lokelma 5 g

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**INNERESKE TIL DOSEPOSER, FLERPAKNING – UTEN BLUE BOX****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Lokelma 5 g pulver til mikstur, suspensjon
natriumzirkoniumsyklosilikat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver dosepose inneholder 5 g natriumzirkoniumsyklosilikat.
Høyt natriuminnhold – se pakningsvedlegg for mer informasjon.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til mikstur, suspensjon.
30 doseposer. Del av en multipakning, kan ikke selges separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AstraZeneca AB

SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1173/013 Flerpakning: 90 (3 pakninger med 30) doseposer

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

lokelma 5 g

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

DOSEPOSE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Lokelma 5 g pulver til mikstur, suspensjon
natriumzirkoniumsyklosilikat
Oral bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Klipp langs toppen for å åpne.
Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

Hver dosepose inneholder 5 g.

6. ANNET

AstraZeneca

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTRE ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Lokelma 10 g pulver til mikstur, suspensjon
natriumzirkoniumsyzklosilikat

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver dosepose inneholder 10 g natriumzirkoniumsyzklosilikat.
Høyt natriuminnhold – se pakningsvedlegg for mer informasjon.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Pulver til mikstur, suspensjon.
3 doseposer
30 doseposer

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

PET/alu/LLDPE doseposer

EU/1/17/1173/003 3 doseposer

EU/1/17/1173/004 30 doseposer

PET/LDPE/alu/EAA/LLDPE doseposer

EU/1/17/1173/010 3 doseposer

EU/1/17/1173/012 30 doseposer

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

lokema 10 g

17. SIKKERHETSNORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSNORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

DOSEPOSE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Lokelma 10 g pulver til mikstur, suspensjon
natriumzirkoniumsyklosilikat
Oral bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Klipp langs toppen for å åpne.
Les pakningsvedlegget før bruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

Hver dosepose inneholder 10 g.

6. ANNET

AstraZeneca

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Lokelma 5 g pulver til mikstur, suspensjon Lokelma 10 g pulver til mikstur, suspensjon natriumzirkoniumsyklosilikat

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Lokelma er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Lokelma
3. Hvordan du bruker Lokelma
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Lokelma
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Lokelma er og hva det brukes mot

Lokelma inneholder virkestoffet natriumzirkoniumsyklosilikat.

Lokelma brukes for å behandle hyperkalemi hos voksne. Hyperkalemi betyr at det er et høyt nivå av kalium i blodet.

Lokelma senker det høye kaliumnivået i kroppen din og hjelper med å holde det på et normalt nivå. Når Lokelma passerer gjennom magen og tarmen din fester det seg til kalium og de to stoffene transporteres sammen ut av kroppen din via avføringen, og senker dermed mengden kalium i blodet.

2. Hva du må vite før du bruker Lokelma

Bruk ikke Lokelma

- dersom du er allergisk overfor virkestoffet.

Advarsler og forsiktighetsregler

Kontroll

Legen eller sykepleieren din vil sjekke kaliumnivået i blodet ditt når du starter å bruke dette legemidlet.

- Dette gjøres for å være sikker på at du får riktig dose. Det kan være nødvendig å øke eller senke dosen ut ifra kaliumnivået ditt i blodet
- Behandlingen kan bli stoppet hvis kaliumnivået i blodet ditt blir for lavt
- Informer legen eller sykepleieren dersom du bruker noen legemidler som kan endre kaliumnivået i blodet ditt, da dette kan gjøre at dosen av Lokelma må endres. Slike legemidler inkluderer vanndrivende (legemidler som øker urinproduksjon), ACE-hemmere (angiotensinkonverterende enzym hemmere) slik som enalapril, angiotensin-reseptorblokkere slik som valsartan (legemidler mot høyt blodtrykk og hjerteproblemer), og reninhemmere slik som aliskiren (mot høyt blodtrykk)

Informér legen eller sykepleieren din mens du bruker Lokelma dersom

- Du har unormal elektrisk ledning i hjertet (QT-forlengelse), siden Lokelma senker kaliumnivået i blodet. Dette kan påvirke den elektriske ledningen i hjertet
- Du skal ta en røntgenundersøkelse, siden Lokelma kan påvirke tolkningen av resultatene
- Du får akutte eller kraftige magesmerter, ettersom det kan være tegn på et problem som er sett med legemidler som virker på mage-tarmkanalen.
- Du har allerede eksisterende hjertesvikt. Hos enkelte pasienter kan dette legemidlet gjøre denne tilstanden verre. Tegn og symptomer på forverring av hjertesvikt kan omfatte: kortpustethet som blir verre, hevelse i beina eller anklene, plutselig vektøkning. Hvis du opplever noen av disse tegnene og symptomene, må du kontakte legen umiddelbart.

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn og ungdom under 18 år, da sikkerhet og effekt ikke har blitt fastslått for denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Lokelma

Snakk med lege eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Lokelma kan påvirke absorpsjonen av enkelte legemidler i fordøyelseskanalen. Dersom du bruker noen av følgende legemidler, bør de tas 2 timer før eller 2 timer etter Lokelma. Det kan ellers føre til at de ikke virker som de skal.

- takrolimus (legemidler som brukes til å dempe kroppens immunforsvar for å forebygge avstøtning av et transplantat)
- ketokonazol, itrakonazol og posakonazol (brukes mot soppinfeksjoner)
- atazanavir, nelfinavir, indinavir, ritonavir, sakinavir, raltegravir, ledipasvir og rilpivirin (brukes til å behandle hiv-infeksjon)
- tyrosinkinasehemmere som erlotinib, dasatinib og nilotinib (brukes mot kreft)

Snakk med lege, apotek eller sykepleier før du tar dette legemidlet dersom noe av dette gjelder deg, eller du er usikker.

Graviditet og amming

Graviditet

Ikke bruk dette legemidlet dersom du er gravid da det ikke foreligger noe informasjon om bruken av legemidlet ved graviditet.

Amming

Det forventes ingen effekter på nyfødte/spedbarn som ammes fordi Lokelma ikke tas opp i kroppen hos kvinner som ammer i noen særlig grad. Lokelma kan brukes ved amming.

Kjøring og bruk av maskiner

Dette legemidlet har ingen eller ubetydelig påvirkning på din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Lokelma inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder ca. 400 mg natrium (finnes i bordsalt) i hver dosepose à 5 g. Dette tilsvarer 20 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

Snakk med apoteket eller legen din hvis du trenger Lokelma i doser på 5 g eller mer daglig over en lengre periode, spesielt om du går på en saltfattig (natriumfattig) diett.

3. Hvordan du bruker Lokelma

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye du skal ta

Startdose - for å senke det høye kaliumnivået til normalt nivå:

- Anbefalt dose er 10 g, tatt tre ganger daglig.
- Det tar en til to dager før legemidlet virker.
- Ikke bruk denne startdoseringen lenger enn tre dager.

Vedlikeholdsdose - for å holde kaliumnivået innenfor normalt område etter det har blitt senket:

- Anbefalt dose er 5 g, tatt én gang daglig.
- Legen din kan bestemme at du trenger mer (10 g én gang daglig) eller mindre enn dette (5 g hver annen dag).
- Ikke ta vedlikeholdsdose på mer enn 10 g én gang daglig.

Hvis du får behandling med hemodialyse:

- Ta Lokelma kun på dager uten dialyse.
- Anbefalt startdose er 5 g én gang daglig.
- Legen din kan bestemme at du trenger mer (opptil 15 g én gang daglig).
- Ikke ta mer enn 15 g én gang daglig.

Hvordan du bruker dette legemidlet

- Prøv å ta Lokelma på samme tid hver dag.
- Du kan ta dette legemidlet med eller utenom måltid.

Bruksanvisning

- Åpne doseposen(e) og hell pulveret i et glass med omtrent 45 ml vann (uten kullsyre).
- Bland godt og drikk blandingen som er uten smak umiddelbart.
- Pulveret løser seg ikke og blandingen vil se ut som en uklar væske. Pulveret vil raskt legge seg som bunnfall i glasset. Hvis dette skjer, bland godt igjen og drikk resten.
- Skyll glasset med en liten mengde vann om nødvendig og drikk opp alt slik at du får tatt all medisinen.

Dersom du tar for mye av Lokelma

Dersom du tar for mye av dette legemidlet, må du kontakte lege. Ikke ta mer før du har rådført deg med legen.

Dersom du har glemt å ta Lokelma

- Dersom du har glemt å ta en dose av dette legemidlet, skal du ikke ta den glemte dosen.
- Ta neste dose til vanlig tid.
- Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemte dose.

Dersom du avbryter behandling med Lokelma

Du må ikke ta en mindre dose eller stoppe å ta dette legemidlet uten å ha rådført deg med legen som skrev ut resepten. Dette kan føre til at kaliumnivået i blodet ditt blir for høyt igjen.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Informér lege eller sykepleier dersom du opplever følgende bivirkninger:

Svært vanlige bivirkninger (kan oppstå hos flere enn 1 av 10 personer).

- forverring av allerede eksisterende hjertesvikt.

Vanlige (kan oppstå hos opptil 1 av 10 personer).

- du begynner å føle deg trøtt, eller opplever muskelsvakhet eller kramper - dette kan være et

tegn på at kaliumnivået i blodet ditt har blitt for lavt. Kontakt lege umiddelbart dersom disse symptomene blir kraftige.

- du får væskeansamling som fører til oppsvulming noen steder på kroppen (vanligvis rundt føttene og anklene).
- forstoppelse.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Lokelma

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og doseposen etter 'EXP'. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Lokelma

Virkestoffet er natriumzirkoniumsyklosilikat.

Lokelma 5 g pulver til mikstur, suspensjon

Hver dosepose inneholder 5 g natriumzirkoniumsyklosilikat.

Lokelma 10 g pulver til mikstur, suspensjon

Hver dosepose inneholder 10 g natriumzirkoniumsyklosilikat.

Det er ingen andre innholdsstoffer i dette legemidlet.

Hvordan Lokelma ser ut og innholdet i pakningen

Pulveret til mikstur er et hvitt til grått pulver. Pulveret leveres i en dosepose.

Lokelma 5 g pulver til mikstur, suspensjon

Hver dosepose inneholder 5 g pulver.

Lokelma 10 g pulver til mikstur, suspensjon

Hver dosepose inneholder 10 g pulver.

Doseposene leveres i en kartong som inneholder 3 eller 30 doseposer, eller en flerpakning med 90 (3 pakninger med 30) doseposer.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av marknadsföringstillatelsen

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Sverige

Tilvirker

AstraZeneca AB
Gärtunavägen
SE-152 57 Södertälje
Sverige

AstraZeneca AB
Karlebyhusentren Astraallen
SE-152 57 Södertälje
Sverige

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av marknadsföringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

AstraZeneca S.A./N.V.
Tél/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 85 808 9900

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

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til <http://www.felleskatalogen.no>.