



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-09728384- APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-09728384- APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ASTRAZENECA S.A., solicita un nuevo laboratorio alternativo de la Especialidad Medicinal denominada LOKELMA / SODIO ZIRCONIO CICLOSILICATO, Forma Farmacéutica y Concentración: POLVO PARA SUSPENSION ORAL, SODIO ZIRCONIO CICLOSILICATO 5 g – 10 g; aprobado por Certificado N° 59.363.

Que las actividades de importación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran referidas por la Ley 16.463 y los Decretos Nros. 9763/64, 150/92 y sus modificaciones 1890/92 y 177/93; y la Disposición N° 262/95.

Que el producto habrá de elaborarse alternativamente en ESTADOS UNIDOS, siendo dicha Especialidad Medicinal elaborada alternativamente en: SHARP CORPORATION, 7451 KEEBLER WAY, ALLENTOWN, PA, 18106.

Que la empresa solicitante se encuentra habilitada como importadora de especialidades medicinales por esta Administración Nacional.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos y la Dirección de Asuntos Jurídicos han tomado la

intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorias.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma ASTRAZENECA S.A.,el nuevo elaborador alternativo para la Especialidad Medicinal denominada LOKELMA / SODIO ZIRCONIO CICLOSILICATO, Forma Farmacéutica y Concentración: POLVO PARA SUSPENSION ORAL, SODIO ZIRCONIO CICLOSILICATO 5 g – 10 g; la que en lo sucesivo se elaborará alternativamente en:SHARP CORPORATION, 7451 KEEBLER WAY, ALLENTOWN, PA, 18106, ESTADOS UNIDOS. (Acondicionador primario y secundario). Asimismo, se deja constancia que también se mantienen los aprobados con anterioridad.

ARTICULO 2°.- Los textos de rótulos y prospectos no se modifican de acuerdo a lo expresado en carácter de Declaración Jurada por el solicitante a fojas 139 del documento IF-2022-10711874-APN-DGA#ANMAT.

ARTICULO 3°. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 59.363, consignando lo autorizado por los artículos precedentes, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 4°. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, hágase entrega de la presente Disposición, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EX-2022-09728384-APN-DGA#ANMAT

JFS

mm



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Informe

Número:

Referencia: EX-2022-09728384

se remite documentacion mediante embebido

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.02.03 13:58:28 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.02.03 13:58:29 -03:00

“Se adjunta documentación firmada digitalmente, por lo tanto deberá ir como archivo embebido para subir a GDE”.

CONCEPTO DEL RECIBO:
2504 - AUTORIZACION O CAMBIO DE LABORATORIO ELABORADOR ALTERNATIVO EXTRANJERO
(FUERA DE LA ARGENTINA) - ESPECIALIDADES MEDICINALES
MOTIVO DEL TRÁMITE: NUEVO SITIO DE EMPAQUE PRIMARIO Y SECUNDARIO ALTERNATIVO

Buenos Aires, Febrero 2022

A.N.M.A.T.
Sr. Administrador Nacional
Dr. Manuel Rodolfo Limeres
S / D

Referencia:

Solicitud de Nuevo Sitio de Empaque Primario y Secundario Alternativo para la Especialidad Medicinal Lokelma (Sodio Zirconio Ciclosilicato) - Polvo para Suspensión Oral - Certificado N° 59.363

AstraZeneca S.A., con domicilio en Argerich 536, Haedo, Buenos Aires, Legajo 6534, CUIT: 30-50077232-4, mail: matias.soranna@astrazeneca.com, representado en este acto por su Director Técnico Julián Fiori, se dirige a Usted a fin de solicitar la autorización de un **Nuevo Sitio de Empaque Primario y Secundario Alternativo**, para la Especialidad Medicinal **Lokelma (Sodio Zirconio Ciclosilicato) - Polvo para Suspensión Oral - Certificado N° 59.363**, manteniéndose el oportunamente autorizado.

A tal fin se propone a **Sharp Corporation**, 7451 Keebler Way, Allentown, PA 18106, Estados Unidos de América, como nuevo sitio de acondicionamiento primario y secundario alternativo.

Cabe señalar que el principio activo es fraccionado directamente en su empaque primario por los terceros contratados (AndersonBrecon Incorporated / Sharp Corporation).

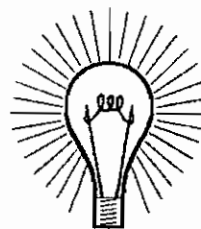
De acuerdo en lo establecido en el instructivo para presentar documentación de tramites de modificaciones al registro gestionado por la DERM se adjunta la siguiente documentación en archivos separados:

- 1- Arancel
- 2- Certificado Autorizante: correspondiente a la especialidad medicinal Lokelma, Certificado N° 59.363

AstraZeneca S.A.
Argerich 536 - (1706) Haedo Bs. As. Argentina
Phone: +54 11 2821-4000

- 3- Disposición Autorizante: correspondiente a la especialidad medicinal Lokelma, Disposición 170-2021
- 4- a) Ficha de Modificaciones
- 5- Documentación Requerida: correspondiente a:
 - Nota de Inicio de Trámite.
 - Formulario 5.1 – NPOA
 - US CPP 5RM7-XZ6S, Lokelma 5 g y US CPP ZGZP-UKT4, Lokelma 10 g con sus correspondientes traducciones públicas.
 - Declaración jurada acerca de que el contenido de rótulos y prospectos es idéntico al de los actualmente autorizados.
 - Declaración jurada acerca de que la modificación solicitada no afecta la estabilidad, ni los métodos de análisis y elaboración.
 - Copia de la Disposición y certificado de Habilitación del Establecimiento solicitante
 - Copia de la Disposición de reconocimiento del Director Técnico de la firma
 - Acreditación de la personería del Apoderado.

Sin otro particular, saluda a Usted atentamente,



NOMBRE DEL PRODUCTO:

TITULAR:


RESERVADO
 A.N.M.A.T.

ÍNDICE DE LA PRESENTACIÓN

TEMA - DOCUMENTO

Página

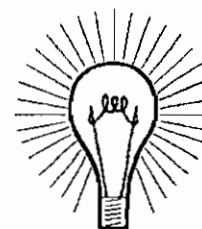
1.	Datos del solicitante.	
1.1.	Carácter.	
1.2.	Datos del titular.	
2.	Dirección técnica.	
3.	Representante legal.	
4.	Datos del producto.	
4.1.	Datos del titular del certificado.	
4.2.	Nombre.	
4.3.	Clasificación farmacológica.	
4.4.	Aplicación terapéutica.	
4.5.	Principios activos.	
4.6.	País de procedencia autorizado.	
4.7.	País de origen autorizado.	
4.8.	Nuevo país de procedencia autorizado.	
4.9.	Nuevo país de origen solicitado..	
4.10.	Datos del nuevo Laboratorio elaborador solicitado.	
4.11.	Participación de terceros.(Descripción)	
4.12.	Participación de terceros.(Contratos)	
5.	Comprobante del pago de arancel.	
6.	Acreditación de la personería del Representante legal o Apoderado.	

ANMAT ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA	REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES REM	FORMULARIO N° <div style="border: 1px solid black; border-radius: 10px; padding: 5px; display: inline-block;"> 5.1 </div>	
	NUEVO PAÍS DE ORIGEN ALTERNATIVO NPOA		

NOMBRE DEL PRODUCTO:

TITULAR:

RESERVADO A.N.M.A.T.	ÍNDICE DE LA PRESENTACIÓN		
	TEMA - DOCUMENTO		Página
	DOCUMENTACIÓN A PRESENTAR SEGÚN DISPOSICIÓN N° 262/95. (Ver Cuadro explicativo para los distintos casos. Página siguiente)		
A	Declaración jurada de que el contenido de rótulos y prospectos es idéntico al de los actualmente autorizados.		
B	Evidencias de comercialización del producto elaborado en el país origen alternativo. (Estuches y prospectos originales)		
C	Copia autenticada del Certificado de Inscripción al Registro de Especialidades Medicinales.		
D	Declaración jurada de que los métodos de elaboración y control, y el periodo de vida útil son idénticos a los actualmente autorizados.		
E	Aprobación de la planta elaboradora en el país de origen alternativo, por la autoridad sanitaria del país de Anexo I o la Secretaría de Salud de la Argentina.		
F	Copia autenticada del certificado de habilitación como importador.		
G	Método de elaboración.		
H	Métodos de control		
I	Estudio de estabilidad.		
J	Copia autenticada del certificado de habilitación del Establecimiento.		
K	Evidencias de comercialización en por lo menos un país del Anexo I del producto elaborado en el país de origen alternativo.		
L	Copia autenticada y consularizada del certificado de país de origen.		



REQUERIMIENTOS DE ORDEN LEGAL EN LA PRESENTACIÓN DE LA DOCUMENTACIÓN

1) CONTRATO.

Contrato o nota suscripta por las partes, con certificación de firmas y autenticadas o con acreditación de la personería de los intervinientes y las copias autenticadas. Debe figurar explícitamente la etapa de la elaboración y/o control de calidad en la que interviene.

2) FORMA EN QUE LOS ADMINISTRADOS DEBERÁN ACREDITAR LA PERSONERÍA.

Sociedad Anónima y Cooperativa:

a) Estatuto Social, cuyo objeto la faculte para el acto que pretende realizar.

b) Acta de Designación de Autoridades, que acredite el cargo del firmante de la solicitud.

Sociedad de Responsabilidad Limitada y Sociedad en Comandita por Acciones:

a) Estatuto Social, cuyo objeto social la faculte para el acto que pretende realizar; y de donde surge la personería del firmante de la solicitud.

Sociedad de Hecho:

a) La presentación deberá ser suscripta por todos los socios o por apoderado de los mismos, acreditando su identidad.

Personas Individuales:

Deberán suscribir en forma individual la presentación, acreditando su identidad.

Apoderados:

Toda persona física o jurídica puede ser representada por el apoderado, siempre que se cumplan los siguientes requisitos: Poder otorgado ante Escribano Público o de alguna de las formas previstas por los art. 31, 32 y 33 del Decreto 1759/72 (modificado por el 1833/91), reglamentario de la Ley de Procedimientos Administrativos, declarando el apoderado que el mismo se encuentra vigente y donde conste las facultades del poderdante para otorgar el mando.

3) REQUISITOS DE LOS DOCUMENTOS AGREGADOS.

a) Todos los documentos que se presenten, deberán presentarse en idioma castellano o traducidos por Traductor Público Nacional, debidamente legalizados por el Colegio de Traductores.

b) Los documentos de origen extranjero, deberán ser legalizados por el Cónsul argentino y por el Ministerio de Relaciones Exteriores, salvo cuando provienen de países signatarios de la Convención de la Haya, identificados por la correspondiente apostilla (Ley 23.458).

c) Los documentos deberán estar legalizados y acreditarse la personería de todos los contratantes certificadas sus firmas.

4) TODOS LOS DOCUMENTOS MENCIONADOS PRECEDENTEMENTE DEBERÁN SER PRESENTADOS EN ORIGINAL O COPIA DEBIDAMENTE AUTENTICADA.



**CUADRO EXPLICATIVO PARA LOS CASOS POSIBLES
CORRESPONDIENTES AL FORMULARIO 5.1.
(DISPOSICIÓN 262/95)**

DISP. 262/95	DE	A	ENCUADRE ACTUAL	ENCUADRE SOLICITADO	DOCUMENTACIÓN A PRESENTAR ITEMS DEL ÍNDICE:
ART. 1º	ANEXO II	ANEXO I	2.2	2.3	A, C, K
	ANEXO I	ANEXO I	2.3	2.3	
	NO ANEXO I NO ANEXO II	ANEXO I	2.6	2.3	
ART. 2º	NO ANEXO I NO ANEXO II	ANEXO II	2.6	2.2	A, B, C, D, E
	ANEXO II	ANEXO II	2.6	2.6	
ART. 4º	ANEXO II (art. 5º)	ANEXO II (art. 5º)	2.5	2.5	A, C, D, E
	NO ANEXO I NO ANEXO II	ANEXO II (art. 5º)	2.6	2.5	
	ANEXO II (art. 3º inc. e)	NO ANEXO I NO ANEXO II	2.2	2.6	
	ANEXO II (art. 5º)	NO ANEXO I NO ANEXO II	2.5	2.6	
	NO ANEXO I NO ANEXO II	NO ANEXO I NO ANEXO II	2.6	2.6	
ART. 5º	ANEXO II (art. 3º inc. e)	ARGENTINA (art. 3º)	2.2	2.1	A, C, D, J
	NO ANEXO I NO ANEXO II	ARGENTINA (art. 3º)	2.6	2.1	
	ANEXO II (art. 5º)	ARGENTINA (art. 5º)	2.5	2.4	
	NO ANEXO I NO ANEXO II	ARGENTINA (art. 5º)	2.6	2.4	
ART. 7º	ARGENTINA (art. 3º)	ANEXO I (art. 4º)	2.1	2.3	A, C, F, K
ART. 8º	ARGENTINA	ANEXO II (art. 3º inc. e)	2.1	2.2	A, C, D, E, F, L
	ARGENTINA (art. 5º)	ANEXO II (art. 5º)	2.4	2.5	
	ARGENTINA (art. 3º)	NO ANEXO I NO ANEXO II	2.1	2.6	
	ARGENTINA (art. 5º)	NO ANEXO I NO ANEXO II	2.4	2.6	

**SE PODRÁ SOLICITAR EN EL MISMO FORMULARIO MAS DE UN
NUEVO PAÍS DE ORIGEN (HASTA TRES), DEBIÉNDOSE EN CADA
CASO PAGAR EL ARANCEL Y PRESENTAR LA DOCUMENTACIÓN
CORRESPONDIENTE.**



OBJETO: Solicitud de autorización para importar una especialidad medicinal de un país de origen alternativo al que figura inscripto en el Registro.

CORRESPONDE A LA DISPOSICIÓN Nº 262/95

1. DATOS DEL SOLICITANTE.

1.1. Carácter (Laboratorio, farmacia, droguería, Organismo público de salud, Obra Social, representante de empresa extranjera).

1.2. Datos del titular:

1.2.1. Nombre:

1.2.2. Número de legajo:

1.2.3. Número de expediente de habilitación:

1.2.4. Domicilio legal:

1.2.4.1. Dirección: **Provincia:**

Calle y número:

Localidad: **Código Postal:**

1.2.4.2. Teléfono: **Fax:**

2. DIRECCIÓN TÉCNICA.

2.1. Datos del profesional farmacéutico a cargo de la Dirección Técnica:

2.1.1. Apellido y nombre:

2.1.2. Documento de Identidad Nº:

2.1.3. Número de matrícula:

2.1.4. Expediente de autorización Nº:

2.2. Datos del profesional farmacéutico a cargo de la Codirección Técnica:

2.2.1. Apellido y nombre:

2.2.2. Documento de Identidad Nº:

2.2.3. Número de matrícula:

2.2.4. Expediente de autorización Nº:

3. REPRESENTANTE LEGAL (Apoderado).

3.1. Apellido y nombre:

3.2. Expediente de autorización Nº:

3.3. Documento de Identidad Nº:



4. DATOS DEL PRODUCTO.

4.1. Datos del titular del certificado:

4.1.1. Nombre:

4.1.2. Domicilio legal:

4.1.3. Dirección: País:

Calle y número:

Localidad: Código Postal:

Teléfono: Fax:

4.2. Nombre:

4.2.1. Comercial o de marca:

4.2.2. Genérico:

<input type="text"/>
<input type="text"/>
<input type="text"/>
<input type="text"/>
<input type="text"/>
<input type="text"/>

4.3. Clasificación farmacológica:

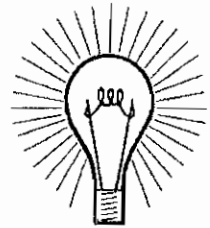
4.4. Código ATC (aplicación terapéutica):

4.5. Principios activos:

4.5.1. Nombre genérico:	4.5.2. Concentración:	4.5.3. Código OPS:
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>



4.6. País de procedencia autorizado:	<input type="text"/>
4.7. País de origen autorizado:	<input type="text"/>
4.8. Nuevo país de procedencia solicitado:	<input type="text"/>
4.9. Nuevo país de origen solicitado:	<input type="text"/>
4.10. Datos del nuevo laboratorio elaborador solicitado:	
4.10.1. País de origen:	<input type="text"/>
4.10.2. Dirección: País:	<input type="text"/>
Calle y número:	<input type="text"/>
Localidad:	<input type="text"/>
Código Postal:	<input type="text"/>
Teléfono:	<input type="text"/>
Fax:	<input type="text"/>
4.8'. Nuevo país de procedencia solicitado:	<input type="text"/>
4.9'. Nuevo país de origen solicitado:	<input type="text"/>
4.10'. Datos del nuevo laboratorio elaborador solicitado:	
4.10.1'. País de origen:	<input type="text"/>
4.10.2'. Dirección: País:	<input type="text"/>
Calle y número:	<input type="text"/>
Localidad:	<input type="text"/>
Código Postal:	<input type="text"/>
Teléfono:	<input type="text"/>
Fax:	<input type="text"/>
4.8''. Nuevo país de procedencia solicitado:	<input type="text"/>
4.9''. Nuevo país de origen solicitado:	<input type="text"/>
4.10''. Datos del nuevo laboratorio elaborador solicitado:	
4.10.1''. País de origen:	<input type="text"/>
4.10.2''. Dirección: País:	<input type="text"/>
Calle y número:	<input type="text"/>
Localidad:	<input type="text"/>
Código Postal:	<input type="text"/>
Teléfono:	<input type="text"/>
Fax:	<input type="text"/>



4.11. Participación de terceros.

4.11.1. Empresas participantes en la preparación del medicamento hasta el granel (1):

Etapa A:

Nombre de la Razón Social:

Certificado de habilitación MSAS Nº:

Nombre Director Técnico:

Domicilio:

Teléfono: **Fax:**

Provincia: **Código Postal:**

Etapa B:

Nombre de la Razón Social:

Certificado de habilitación MSAS Nº:

Nombre Director Técnico:

Domicilio:

Teléfono: **Fax:**

Provincia: **Código Postal:**

Etapa C:

Nombre de la Razón Social:

Certificado de habilitación MSAS Nº:

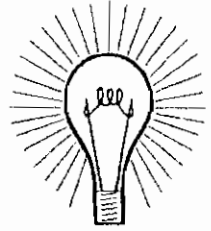
Nombre Director Técnico:

Domicilio:

Teléfono: **Fax:**

Provincia: **Código Postal:**

(1): Indicar separadamente etapas mecánicas y procesos intermedios



4.11.2. Control analítico del granel (2):

Etapa A:

Nombre de la Razón Social:

Certificado de habilitación MSAS N°:

Nombre Director Técnico:

Domicilio:

Teléfono: **Fax:**

Provincia: **Código Postal:**

Etapa B:

Nombre de la Razón Social:

Certificado de habilitación MSAS N°:

Nombre Director Técnico:

Domicilio:

Teléfono: **Fax:**

Provincia: **Código Postal:**

Etapa C:

Nombre de la Razón Social:

Certificado de habilitación MSAS N°:

Nombre Director Técnico:

Domicilio:

Teléfono: **Fax:**

Provincia: **Código Postal:**

(2): Indicar separadamente métodos especializados

4.11.3. Fraccionamiento y envasado:

Etapa A:

Nombre de la Razón Social:

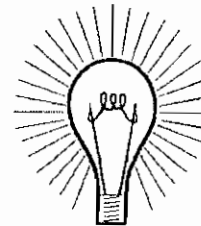
Certificado de habilitación MSAS N°:

Nombre Director Técnico:

Domicilio:

Teléfono: **Fax:**

Provincia: **Código Postal:**



Etapa B:
Nombre de la Razón Social:
Certificado de habilitación MSAS Nº:
Nombre Director Técnico:
Domicilio:
Teléfono: **Fax:**
Provincia: **Código Postal:**

Etapa C:
Nombre de la Razón Social:
Certificado de habilitación MSAS Nº:
Nombre Director Técnico:
Domicilio:
Teléfono: **Fax:**
Provincia: **Código Postal:**

4.11.4. Control del producto terminado (3):

Etapa A:
Nombre de la Razón Social:
Certificado de habilitación MSAS Nº:
Nombre Director Técnico:
Domicilio:
Teléfono: **Fax:**
Provincia: **Código Postal:**

Etapa B:
Nombre de la Razón Social:
Certificado de habilitación MSAS Nº:
Nombre Director Técnico:
Domicilio:
Teléfono: **Fax:**
Provincia: **Código Postal:**

Etapa C:
Nombre de la Razón Social:
Certificado de habilitación MSAS Nº:
Nombre Director Técnico:
Domicilio:
Teléfono: **Fax:**
Provincia: **Código Postal:**

(3): Indicar separadamente métodos especializados

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*

This public document

2. has been signed by Andrei Perlloni

3. acting in the capacity of Branch Chief, Office of Drug Security, Integrity & Response

4. bears the seal/stamp of U.S. Department of Health and Human Services

Certified

5. at Washington, D.C.

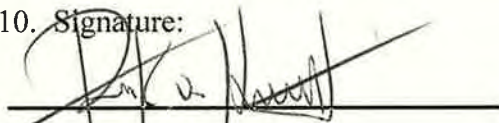
6. the twenty-seventh of July, 2020

7. by *Assistant Authentication Officer, United States Department of State*

8. No. 20023887-15

9. Seal/Stamp:

10. Signature:


Patrick O. Hatchett

United States Food and Drug Administration
Center for Drug Evaluation and Research
 10903 New Hampshire Ave, Silver Spring, MD 20993, United States of America
 CDERExportCertificateProgram@fda.hhs.gov - Telephone (301) 796-4950
Certificate of a Pharmaceutical Product - Approved Drug Product

Certificate Number: SRM7-XZ6S

Certificate Issue Date: May 28, 2020

Certificate Expiration Date: May 27, 2022

Importing Country: ARGENTINA

Exporting Country: UNITED STATES OF AMERICA

1.	Drug Trade Name, International or National non-proprietary name (as applicable) & dosage form: LOKELMA® FOR ORAL SUSPENSION, 5 G, Powder, for suspension
1.1	Active Ingredient(s) and amount(s) per unit dose (complete quantitative composition is preferred): sodium zirconium cyclosilicate 5 GM
1.2	Is this product licensed to be placed on the market for use in the exporting country? Yes
1.3	Is this product actually on the market in the exporting country? Yes
2.A.1	Product license number & date of issue: 207078 05/18/2018
2.A.2	Product license holder name & address: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, 1800 Concord Pike, Wilmington, DE 19803 United States of America
2.A.3	Status of Product license holder: Neither
2.A.3.1	Manufacturer name & address: Sharp Corporation, 7451 Keebler Way, Allentown, PA 18106 United States of America
2.A.4	Is a summary basis for approval appended? Yes
2.A.5	Is the attached product information, complete and consonant with the license? Yes
2.A.6	Applicant name & address for certificate (if different from the license holder): AstraZeneca Pharmaceuticals LP, One MedImmune Way, Gaithersburg, MD 20878 United States of America
2.B.4	Remarks:
3.	Does the certifying authority arrange for periodic inspection of the manufacturing plant in which the dosage form is produced? Yes
3.1	Periodicity of routine inspections (years): Pursuant to section 510(b)(3) of the Federal Food, Drug & Cosmetic Act, inspections will occur in accordance with a risk-based schedule
3.2	Has the manufacture of this type of dosage form been inspected? Yes
3.3	Do the facilities and operations conform to GMPs as recommended by the WHO? (GMPs including 21 Code of Federal Regulations parts 210, 211, or ICH Q7A.) Yes, at time of inspection, site complies with FDA cGMP
3.4	Does the information submitted by the applicant satisfy the certifying authority on all aspects of the manufacture of the product undertaken by another party? Yes

Andrei Perloni

Andrei Perloni, Branch Chief
 Drug Import Export Compliance Branch
 Division of Global Drug Distribution and Policy
 Office of Drug Security, Integrity & Response



This certificate conforms to the format recommended by the World Health Organization format revised October 1, 1997. Website: www.who.int

D 00130022

ADDITIONAL MANUFACTURER INFORMATION

FOR A CDER - REGULATED HUMAN DRUG

Certificate Issue Date: May 28, 2020

Certificate Number: SRM7-XZ6S

Importing Country: ARGENTINA

Certificate Expiration Date: May 27, 2022

Exporting Country: UNITED STATES of AMERICA

Product Name: **LOKELMA® FOR ORAL SUSPENSION, 5 G, Powder, for suspension**

This attachment is to attest that the establishments listed below may manufacture, prepare, market, and legally export the products associated with the human drug identified in the CPP number listed above as of the date of this certificate issuance date. The facilities listed below are subject to the jurisdiction of FDA and are subject to periodic inspections. The last inspection at each facility showed substantial compliance with Current Good Manufacturing Practice (CGMP) regulations as required by the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act. The list of facilities may not include all sites that may manufacture, prepare, market, and legally export the product identified above, but are sites that the applicant of this request included on this certificate request to review by CDER. Any facility associated with the manufacture, preparation, or marketing of the drug that is the subject of the associated CPP that did not achieve substantial compliance with CGMPs is not listed on this declaration.

Facility Role	Facility Name	Facility Address
Packager	Sharp Corporation	7451 Keebler Way, Allentown, PA 18106
API Manufacturer	Astrazeneca Pharmaceuticals LP	508 Wrangler Drive, Coppell, TX 75019
Other - Alternate Packaging Site	AndersonBrecon Incorporated	4545 Assembly Drive, Rockford, IL 61109

D 00130021

✂
DO NOT USE IF PACKET IS TORN OR OPEN.

Directions for use:


- To open packet, cut across top.
- Empty the entire contents of the packet(s) into a drinking glass containing approximately 3 tablespoons (45 mL) of water, or more if desired.
- Stir well and drink immediately.
- If powder remains in the drinking glass, add water, stir and drink immediately. Repeat until no powder remains to ensure the entire dose is taken.

Please see package insert for dosage and other prescribing information. Keep this and all medications out of the reach of children. Store at 15°C-30°C (59°F-86°F).

LOKELMA is a registered trademark of the AstraZeneca group of companies. © AstraZeneca 2017

LOT XXXXXXXXX
EXP DDMMYYYY

✂
NDC 0310-1105-01


 **LOKELMA™**
(sodium zirconium cyclosilicate)
for oral suspension

5 g per packet

Rx Only
Manufactured by:
AstraZeneca Pharmaceuticals LP,
Wilmington, DE 19850

Each packet contains 5 g of sodium zirconium cyclosilicate.

1 PACKET

AstraZeneca 

LOKELMA™
(sodium zirconium cyclosilicate)
 for oral suspension

Each packet contains 5g of sodium zirconium cyclosilicate.

Directions for use:

- To open packet, cut across top.
- Empty packet into contents of the packet(s) into a glass or cup.
- Add 150 mL water or more if desired.
- Stir well and drink immediately.
- If powder remains in the drinking glass, add water, stir and drink immediately. Repeat until no powder remains in the drinking glass.

Please use packets issued for cleanup and other practices. Rinse mouth with water and all medical items out of the mouth of children.

Store at 15°C-30°C (59°F- 86°F).

LOKELMA is a registered trademark of AstraZeneca.


Manufactured by AstraZeneca, Macclesfield, UK. © AstraZeneca 2019.

LOKELMA™
(sodium zirconium cyclosilicate)
 for oral suspension


Contains 30 packets

5g per packet

0.310-1105-30



123156



LOKELMA™
(sodium zirconium cyclosilicate)
 for oral suspension

Contains 30 packets

5g per packet

Rx Only

ASTRAZENECA

LOKELMA™
(sodium zirconium cyclosilicate)
 for oral suspension

Contains 30 packets

5g per packet

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use **LOKELMA**® safely and effectively. See full prescribing information for **LOKELMA**®.

LOKELMA® (sodium zirconium cyclosilicate) for oral suspension
Initial U.S. Approval: 2018

RECENT MAJOR CHANGES

Dosage and administration (2.2)	4/2020
Warnings and Precautions (5.2, 5.3)	4/2020

INDICATIONS AND USAGE

LOKELMA is a potassium binder indicated for the treatment of hyperkalemia in adults. (1)

Limitation of Use

LOKELMA should not be used as an emergency treatment for life-threatening hyperkalemia because of its delayed onset of action. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Recommended starting dose is 10 g administered three times a day for up to 48 hours. (2.1)
- For maintenance treatment, recommended dose is 10 g once daily. Adjust dose at one-week intervals as needed (by 5 g daily) to obtain desired serum potassium target range. (2.1)

Patients on Chronic Hemodialysis

- Recommended starting dose is 5 g once daily on non-dialysis days. (2.2)

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS***1 INDICATIONS AND USAGE****2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**

- 2.1 Recommended Dosage
- 2.2 Dosage Adjustment for Patients on Chronic Hemodialysis
- 2.3 Reconstitution and Administration

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**4 CONTRAINDICATIONS****5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**

- 5.1 Gastrointestinal Adverse Events in Patients with Motility Disorders
- 5.2 Edema
- 5.3 Hypokalemia in Patients on Hemodialysis

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Studies Experience

7 DRUG INTERACTIONS**8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.4 Pediatric Use

See full Prescribing Information for additional dosing instructions, as well as reconstitution and administration instructions for the oral suspension.

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- For oral suspension: 5 g per packet (3)
- For oral suspension: 10 g per packet (3)

CONTRAINDICATIONS

None. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Gastrointestinal Adverse Events in Patients with Motility Disorders. (5.1)
- Edema. (5.2)
- Hypokalemia in patients on hemodialysis. (5.3)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions with **LOKELMA**: mild to moderate edema. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact AstraZeneca at 1-800-236-9933 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

In general, other oral medications should be administered at least 2 hours before or 2 hours after **LOKELMA**. (2.3, 7, 12.3)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

Revised: 4/2020

- 8.5 Geriatric Use
- 11 DESCRIPTION**
- 12 CLINICAL PHARMACOLOGY**
 - 12.1 Mechanism of Action
 - 12.2 Pharmacodynamics
 - 12.3 Pharmacokinetics
- 13 NONCLINICAL TOXICOLOGY**
 - 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
- 14 CLINICAL STUDIES**
 - 14.1 Study 1
 - 14.2 Study 2
 - 14.3 Eleven-Month Extension Study
 - 14.4 Study 3
 - 14.5 Study 4
- 16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING**
- 17 PATIENT COUNSELING INFORMATION**

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

LOKELMA is indicated for the treatment of hyperkalemia in adults.

Limitation of Use

LOKELMA should not be used as an emergency treatment for life-threatening hyperkalemia because of its delayed onset of action [see [Clinical Pharmacology \(12.2\)](#) and [Clinical Studies \(14\)](#)].

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

For initial treatment of hyperkalemia, the recommended dose of LOKELMA is 10 g administered three times a day for up to 48 hours. Administer LOKELMA orally as a suspension in water [see [Dosage and Administration \(2.3\)](#)].

For continued treatment, the recommended dose is 10 g once daily. Monitor serum potassium and adjust the dose of LOKELMA based on the serum potassium level and desired target range. During maintenance treatment, up-titrate based on the serum potassium level at intervals of 1-week or longer and in increments of 5 g. Decrease the dose of LOKELMA or discontinue if the serum potassium is below the desired target range. The recommended maintenance dose range is from 5 g every other day to 15 g daily.

2.2 Dosage Adjustment for Patients on Chronic Hemodialysis

For patients on chronic hemodialysis, administer LOKELMA only on non-dialysis days.

The recommended starting dose is 5 g once daily on non-dialysis days. Consider a starting dose of 10 g once daily on non-dialysis days in patients with serum potassium greater than 6.5 mEq/L. Monitor serum potassium and adjust the dose of LOKELMA based on the pre-dialysis serum potassium value after the long inter-dialytic interval and desired target range.

During initiation and after a dose adjustment, assess serum potassium after one week. The recommended maintenance dose range is from 5 g to 15 g once daily, on non-dialysis days.

Discontinue or decrease the dose of LOKELMA if:

- serum potassium falls below the desired target range based on the pre-dialysis value after the long interdialytic interval, or;
- the patient develops clinically significant hypokalemia

2.3 Reconstitution and Administration

In general, other oral medications should be administered at least 2 hours before or 2 hours after LOKELMA [see [Drug Interactions \(7\)](#)].

Patients should be instructed to empty the entire contents of the packet(s) into a drinking glass containing 3 tablespoons of water or more if desired. Stir well and drink immediately. If powder

remains in the drinking glass, add water, stir and drink immediately. Repeat until no powder remains to ensure the entire dose is taken.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

For oral suspension: 5 g or 10 g of white powder in a foil-lined packet.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Gastrointestinal Adverse Events in Patients with Motility Disorders

Avoid use of LOKELMA in patients with severe constipation, bowel obstruction or impaction, including abnormal post-operative bowel motility disorders, because LOKELMA has not been studied in patients with these conditions and may be ineffective and may worsen gastrointestinal conditions.

5.2 Edema

Each 5 g dose of LOKELMA contains approximately 400 mg of sodium, but the extent of absorption by the patient is unknown. In clinical trials of LOKELMA in patients who were not on dialysis, edema was observed and was generally mild to moderate in severity and was more commonly seen in patients treated with 15 g once daily. Monitor for signs of edema, particularly in patients who should restrict their sodium intake or are prone to fluid overload (e.g., heart failure or renal disease). Advise patients to adjust dietary sodium, if appropriate. Increase the dose of diuretics as needed [see [Adverse Reactions \(6\)](#)].

In a clinical trial of LOKELMA in patients on chronic hemodialysis in which most patients were treated with doses of 5 to 10 g once daily on non-dialysis days, there was no difference in the mean change from baseline in interdialytic weight gain (a measure of fluid retention) between the LOKELMA and placebo groups.

5.3 Hypokalemia in Patients on Hemodialysis

Patients on hemodialysis may be prone to acute illness that can increase the risk of hypokalemia on LOKELMA (e.g., illnesses associated with decreased oral intake, diarrhea). Consider adjusting Lokelma dose based on potassium levels in these settings.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed in greater detail elsewhere in the label:

- Edema [see [Warnings and Precautions \(5.2\)](#)].

6.1 Clinical Studies Experience

Because clinical studies are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical studies of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical studies of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The total exposure to LOKELMA in the safety and efficacy clinical trials of patients not on dialysis with hyperkalemia was 1,760 patients with 652 patients exposed to LOKELMA for at least 6 months and 507 patients exposed for at least one year.

The population (n=1,009) in the placebo-controlled trials included patients aged 22 to 96 years, females (n=454), Caucasians (n=859) and Blacks (n=130). Patients had hyperkalemia in association with comorbid diseases such as chronic kidney disease, heart failure, and diabetes mellitus.

In placebo-controlled trials in which patients who were not on dialysis were treated with once daily doses of LOKELMA for up to 28 days, edema was reported in 4.4% of patients receiving 5 g, 5.9% of patients receiving 10 g and 16.1% of patients receiving 15 g LOKELMA compared to 2.4% of patients receiving placebo. In longer-term uncontrolled trials in which most patients were maintained on doses <15 g once daily, adverse reactions of edema (edema, generalized edema and peripheral edema) were reported in 8% to 11% of patients.

Laboratory Abnormalities

In clinical trials in patients who were not on dialysis, 4.1% of LOKELMA-treated patients developed hypokalemia with a serum potassium value less than 3.5 mEq/L, which resolved with dosage reduction or discontinuation of LOKELMA. In a clinical trial of LOKELMA in patients on chronic hemodialysis, 5% of patients developed pre-dialysis hypokalemia (serum potassium <3.5 mEq/L) in both the LOKELMA and placebo groups; 3% and 1% of patients developed a serum potassium < 3.0 mEq/L in the LOKELMA and placebo groups, respectively.

7 DRUG INTERACTIONS

LOKELMA can transiently increase gastric pH. As a result, LOKELMA can change the absorption of co-administered drugs that exhibit pH-dependent solubility, potentially leading to altered efficacy or safety of these drugs when taken close to the time LOKELMA is administered. In general, other oral medications should be administered at least 2 hours before or 2 hours after LOKELMA [see [Dosage and Administration \(2.3\)](#) and [Clinical Pharmacology \(12.3\)](#)]. LOKELMA is not expected to impact systemic exposure of drugs that do not exhibit pH-dependent solubility and so spacing is not needed if it has been determined that the concomitant medication does not exhibit pH-dependent solubility.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

LOKELMA is not absorbed systemically following oral administration and maternal use is not expected to result in fetal exposure to the drug.

8.2 Lactation

Risk Summary

LOKELMA is not absorbed systemically following oral administration, and breastfeeding is not expected to result in exposure of the child to LOKELMA.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

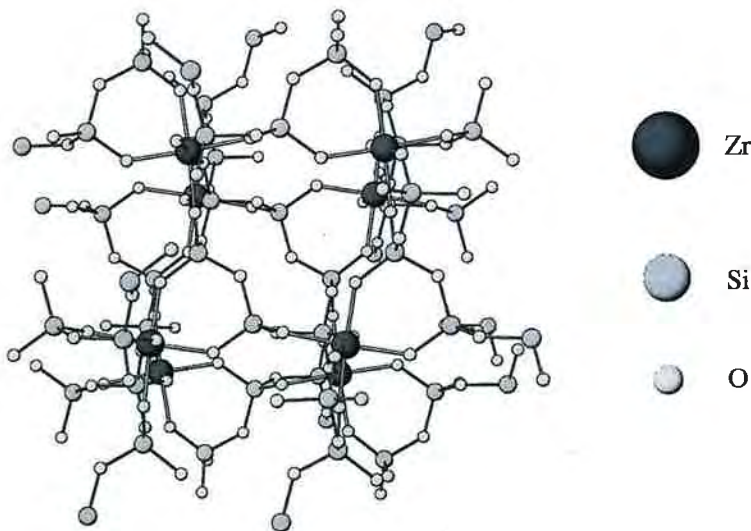
Of the total number of subjects in clinical studies of LOKELMA, 58% were age 65 and over, while 25% were 75 and over. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these patients and younger patients.

11 DESCRIPTION

LOKELMA is a powder for oral suspension. The active ingredient in LOKELMA is sodium zirconium cyclosilicate, a potassium binder. Sodium zirconium cyclosilicate is a non-absorbed zirconium silicate that preferentially exchanges potassium for hydrogen and sodium. LOKELMA is a free flowing, odorless, insoluble white powder for oral suspension. It has a mean particle size of 20 μm and includes no more than 3% of particles with a diameter below 3 μm . Each 5 g of sodium zirconium cyclosilicate contains 400 mg of sodium.

The chemical formula of sodium zirconium cyclosilicate is $\text{Na}_{-1.5}\text{H}_{-0.5}\text{ZrSi}_3\text{O}_9 \cdot 2-3\text{H}_2\text{O}$.

Figure 1: Crystal Structure of Sodium Zirconium Cyclosilicate



12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

LOKELMA (sodium zirconium cyclosilicate) is a non-absorbed zirconium silicate that preferentially captures potassium in exchange for hydrogen and sodium. *In vitro*, LOKELMA has a high affinity for potassium ions, even in the presence of other cations such as calcium and magnesium. LOKELMA increases fecal potassium excretion through binding of potassium in the lumen of the gastrointestinal tract.

tract. Binding of potassium reduces the concentration of free potassium in the gastrointestinal lumen, thereby lowering serum potassium levels.

12.2 Pharmacodynamics

In a study in healthy adult subjects, LOKELMA administered as 5 g or 10 g once daily for four days caused a dose-dependent increase in fecal potassium excretion. Corresponding dose-dependent decreases in urinary potassium excretion and serum potassium were also observed.

In patients with hyperkalemia treated with LOKELMA 10 g three times a day for up to 48 hours, reductions in serum potassium were observed one hour after initiation of therapy; serum potassium concentrations continued to decline over the 48-hour treatment period [see [Clinical Studies \(14.2\)](#)]. In patients not continuing LOKELMA, potassium levels increased. Patients with higher starting serum potassium levels or receiving a higher dose have greater reductions in serum potassium.

LOKELMA causes a small dose-dependent increase in serum bicarbonate concentrations (1.1 mmol/L at 5 g once daily, 2.3 mmol/L at 10 g once daily and 2.6 mmol/L at 15 g once daily as compared with a mean increase of 0.6 mmol/L in patients treated with placebo). The clinical significance of this finding is unclear.

12.3 Pharmacokinetics

LOKELMA is an inorganic, insoluble compound that is not subject to enzymatic metabolism. In a clinical study in patients with hyperkalemia in which zirconium concentrations were measured in the urine and blood, zirconium concentrations were similar in treated and untreated patients (i.e., either undetectable or around the lower limit of quantification of the assay). An *in vivo* mass balance study in rats showed that LOKELMA was recovered in the feces with no evidence of systemic absorption.

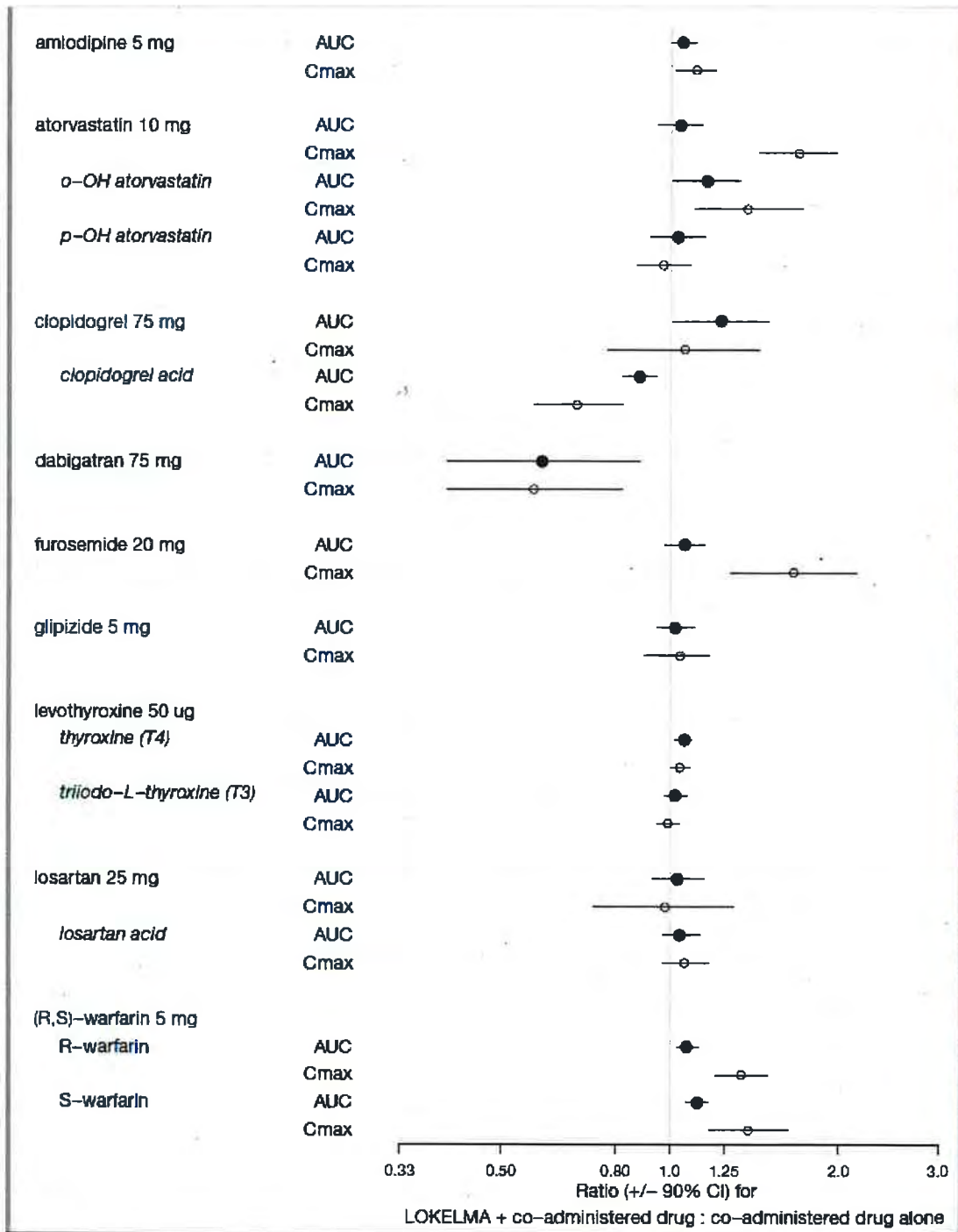
Drug Interactions

Thirty-six (36) drugs were tested to determine potential interactions with LOKELMA.

Sixteen (16) drugs tested did not show an *in vitro* interaction with LOKELMA (allopurinol, apixaban, aspirin, captopril, cyclosporine, digoxin, ethinyl estradiol, lisinopril, magnesium, metformin, phenytoin, prednisone, propranolol, quinapril, spironolactone and ticagrelor).

Nine (9) of the 20 drugs that showed an *in vitro* interaction were subsequently tested *in vivo* in healthy volunteers. Losartan, glipizide and levothyroxine did not show any changes in exposure when co-administered with LOKELMA. However, there was an increase in systemic exposure to weak acids such as furosemide and atorvastatin, and a decrease in systemic exposure to weak bases such as dabigatran when co-administered with LOKELMA, as shown in Figure 2. These changes are consistent with the hypothesis that LOKELMA, by elevating gastric pH, affects the systemic exposure of co-administered drugs whose solubility is pH-dependent [see [Drug Interactions \(7\)](#)].

Figure 2: Effects of LOKELMA on the Pharmacokinetic Exposures of Other Orally Administered Medications



as the
when co-administered
hypothesis that LOKELMA
drugs whose solubility is P-

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

The following tests for mutagenic potential of sodium zirconium cyclosilicate were negative: (1) the Ames (*S. typhimurium* and *E. coli*) test; (2) chromosomal aberration assay in Chinese Hamster Ovary (CHO) cells; and (3) *in vivo* rat micronucleus assay. Given that zirconium cyclosilicate is not genotoxic, not absorbed from the gastrointestinal tract, and did not cause local gastrointestinal alterations in a chronic toxicity study in dogs, carcinogenicity studies in animals to evaluate tumorigenic potential of sodium zirconium cyclosilicate were not deemed to be necessary.

Fertility in male and female rats has been assessed at doses up to a Human Equivalent Dose (HED) of 58 g per day (the maximum feasible dose) with no adverse effects.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Study 1

The effectiveness of LOKELMA in lowering serum potassium was demonstrated in a two-part, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial (NCT01737697) in patients with hyperkalemia (5 to 6.5 mEq/L, mean potassium 5.3 mEq/L), Study 1.

In the first phase of the trial (the acute phase), 753 patients were randomized to receive one of four doses of LOKELMA (1.25, 2.5, 5 or 10 g) or placebo, administered three times daily for the initial 48 hours with meals.

The mean age of patients was 66 years, 59% of patients were men, and 86% were Caucasian. Approximately 60% of patients had chronic kidney disease, 10% had heart failure, 62% had diabetes mellitus and 67% were on renin angiotensin aldosterone system (RAAS) inhibitor therapy at baseline.

The primary endpoint in the acute phase was the difference in the exponential rate of change in serum potassium levels during the initial 48 hours of study drug treatment, comparing placebo-treated patients and LOKELMA-treated patients. The study met its primary endpoint demonstrating a greater reduction in serum potassium levels for the 2.5, 5 and 10 g (three times a day) dose groups compared to the placebo group ($p < 0.001$). As displayed in Table 1 for the secondary endpoint of potassium change from baseline, LOKELMA showed dose-dependent reductions in serum potassium at 2.5, 5 and 10 g. In patients administered 10 g TID, the mean serum potassium reduction was -0.7 mEq/L at 48 hours. Patients with higher starting potassium levels had a greater response to LOKELMA. LOKELMA was effective in lowering potassium levels in patients with chronic kidney disease, heart failure, diabetes mellitus and those taking RAAS inhibitor therapy.

Table 1: Study 1 - Potassium Change from Baseline to 48 hours

Mean Serum Potassium Change mEq/L (95% Confidence Intervals) Sample Size	Placebo	1.25 g TID	2.5 g TID	5 g TID	10 g TID
All Patients	-0.2 (-0.3, -0.2) n=158	-0.3 (-0.4, -0.2) n=150	-0.5 (-0.5, -0.4) n=137	-0.5 (-0.6, -0.5) n=152	-0.7 (-0.8, -0.7) n=140

Table 1: Study 1 - Potassium Change from Baseline to 48 hours

Mean Serum Potassium Change mEq/L (95% Confidence Intervals) Sample Size	Placebo	1.25 g TID	2.5 g TID	5 g TID	10 g TID
Baseline Serum Potassium >5.5 mEq/L	-0.4 (-0.6, -0.3) n=40	-0.3 (-0.5, -0.2) n=40	-0.6 (-0.7, -0.4) n=37	-0.9 (-1.0, -0.7) n=29	-1.1 (-1.3, -0.9) n=22

Patients who achieved a potassium level between 3.5 and 5 mEq/L after receiving LOKELMA during the acute phase were re-randomized to receive once daily placebo or 1.25, 2.5, 5 or 10 g of once daily LOKELMA for 12 days together with breakfast.

The primary endpoint in the maintenance phase was the difference in the exponential rate of change in serum potassium levels over the 12-day treatment interval, comparing patients receiving LOKELMA and patients receiving placebo. The study met the primary efficacy endpoint at the 5 and 10 g doses when compared with their respective placebo groups ($p < 0.01$ and $p < 0.001$).

14.2 Study 2

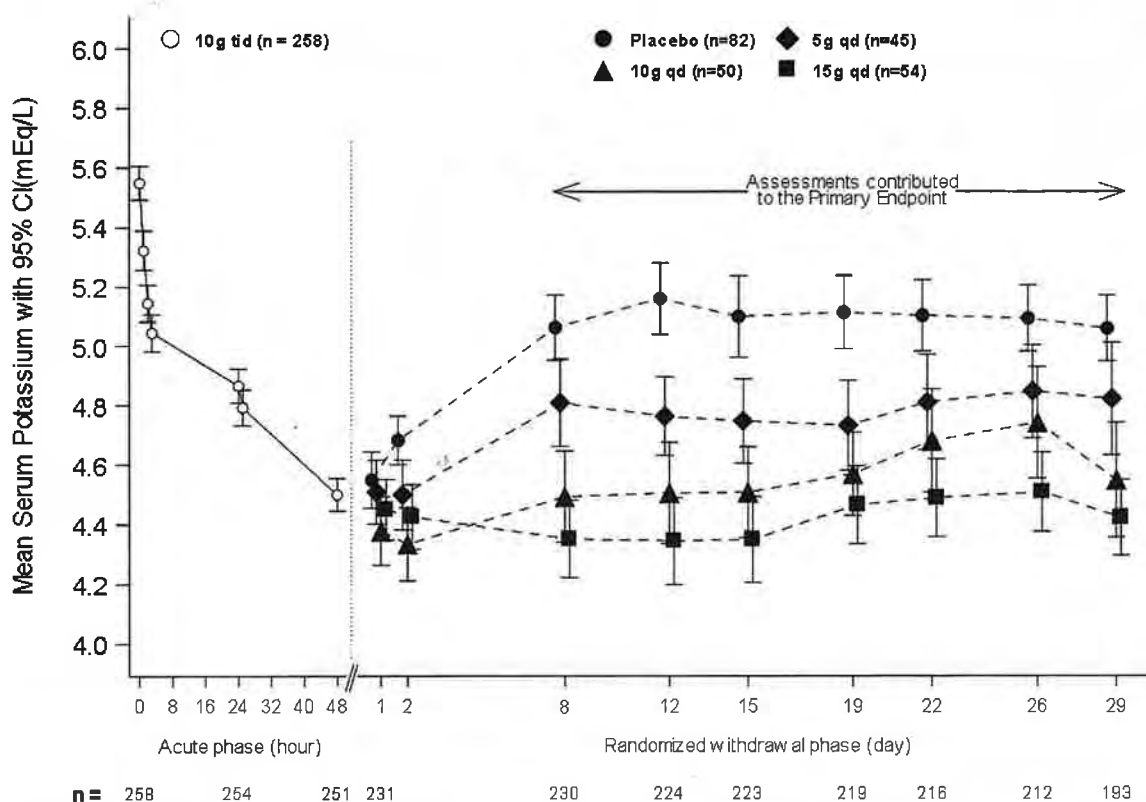
The efficacy of LOKELMA was also demonstrated in a two-part trial with an open-label acute phase and a month-long randomized, double-blind, placebo-controlled withdrawal phase (Study 2; NCT02088073).

In the open-label acute phase of Study 2, 258 patients with hyperkalemia (baseline mean 5.6 mEq/L, range 5.1 to 7.4 mEq/L) received 10 g of LOKELMA administered three times daily with meals for 48 hours. As shown in Figure 3, *left*, average serum potassium levels decreased from 5.6 to 4.5 mEq/L during treatment with LOKELMA in the acute phase.

Following the acute phase of the study, there was a double-blind randomized withdrawal phase where patients who achieved potassium levels between 3.5 and 5 mEq/L were randomized to one of three doses of LOKELMA administered once-daily for 28 days, or placebo just before breakfast. Of the patients enrolled in the acute phase, 92% achieved a potassium level within this range and were enrolled into the second phase of the trial.

The primary endpoint in the randomized withdrawal phase was the mean serum potassium value over the period from Day 8 to Day 29, comparing LOKELMA-treated and placebo-treated patients. All three doses (5, 10 and 15 g) of once daily LOKELMA maintained mean potassium at lower levels than placebo (mean serum potassium was 4.8, 4.5, and 4.4 mEq/L for the 5, 10 and 15 g dose groups, respectively, vs. 5.1 mEq/L in the placebo group, $p \leq 0.001$ for all doses, Figure 3, *right*). A greater proportion of patients had mean serum potassium levels in the normal range (3.5 to 5 mEq/L) while on LOKELMA than while on placebo (80%, 90% and 94% at the 5, 10 and 15 g doses, respectively, vs. 46% on placebo).

Figure 3: Study 2 - Mean Serum Potassium Levels in the Acute and Randomized Withdrawal Phases



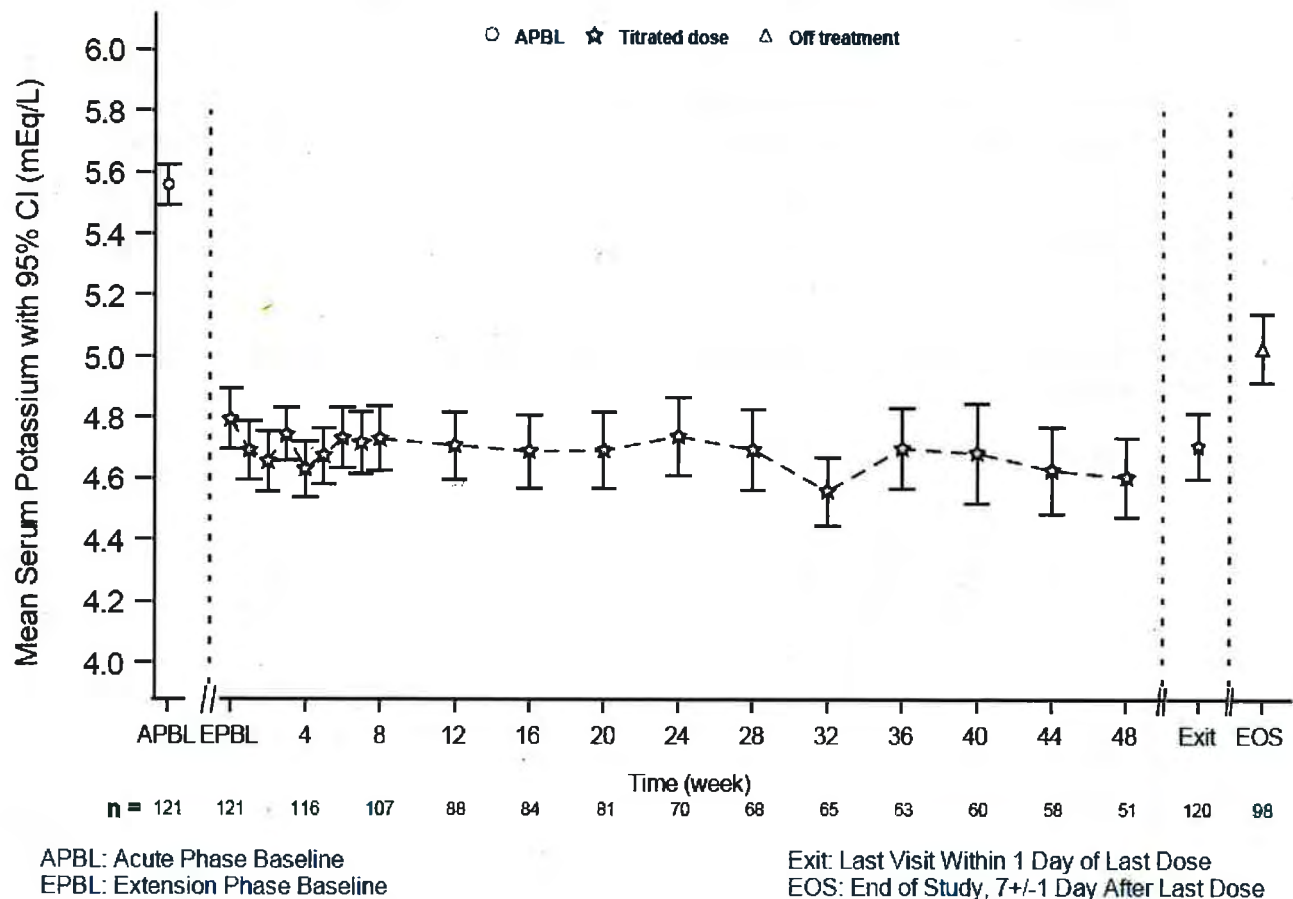
Intent-to-Treat population includes subjects with at least one valid serum potassium measurement on or after Day 8

14.3 Eleven-Month Extension Study

Patients who completed the 28-day randomized withdrawal phase had the option to continue treatment with LOKELMA, taken just before breakfast, in an open-label extension phase for up to 11 months (n=123; NCT02107092). Figure 4 shows that the treatment effect on serum potassium was maintained during continued therapy.

a double-blind, placebo-controlled, randomized, parallel-group, phase 3 study (NCT03303521) with patients aged 18 to 86 years with serum potassium levels 3.0 to 4.5 mEq/L who were randomized to receive LOKELMA 15 g once daily or placebo once daily. During the dose titration phase, patients received LOKELMA or placebo in increments up to 15 g once daily. The primary endpoint was the percentage of patients achieving a serum potassium level of 4.0 to 5.0 mEq/L at 12 weeks.

Figure 4: 11-Month Open-Label Extension Phase of Study 2 – Mean Serum Potassium (mEq/L)



14.4 Study 3

LOKELMA was evaluated in an open-label 12-month study in 751 hyperkalemic patients (NCT02163499). The mean baseline potassium level in this study was 5.6 mEq/L. Following the acute phase treatment of LOKELMA 10 g three times a day, patients who achieved normokalemia (3.5-5.0 mEq/L) within 72 hours (n=746; 99%) entered the maintenance phase. For maintenance treatment, the initial dosage of LOKELMA was 5 g once daily and was adjusted to a minimum of 5 g every other day up to maximum of 15 g once daily, based on serum potassium level. The treatment effect on serum potassium was maintained during continued therapy.

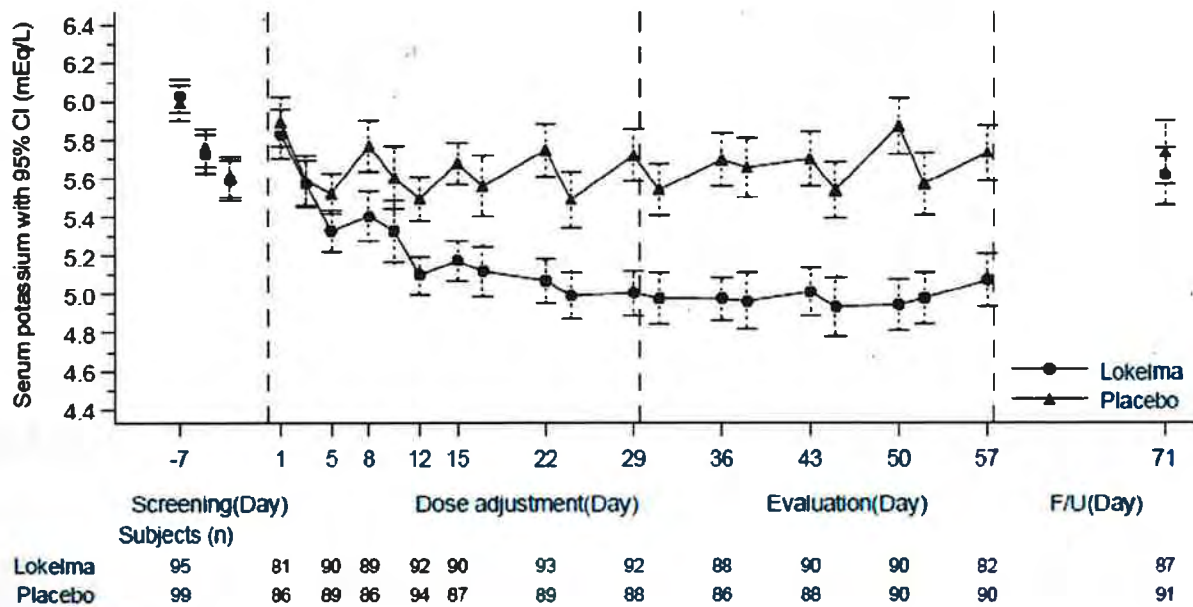
14.5 Study 4

The effectiveness of LOKELMA in lowering serum potassium was studied in a double-blind, placebo-controlled trial of 196 chronic hemodialysis patients (mean age 58 years, range 20 to 86 years) with persistent pre-dialysis hyperkalemia (mean baseline potassium 5.8 mEq/L) who were randomized to receive LOKELMA 5 g or placebo once daily on non-dialysis days (NCT03303521). During the dose adjustment period (initial 4 weeks), the dose was adjusted weekly in 5 g increments up to 15 g once daily based on pre-dialysis serum potassium measurement after the long inter-dialytic interval to achieve

pre-dialysis serum potassium level between 4.0-5.0 mEq/L. The dose reached at the end of the dose-adjustment period was maintained throughout the subsequent 4-week evaluation period.

The primary endpoint in the trial was the proportion of responders, defined as patients who maintained a pre-dialysis serum potassium between 4.0 and 5.0 mEq/L on at least 3 out of 4 dialysis treatments after the long inter-dialytic interval and who did not receive rescue therapy during the evaluation period. A greater proportion of patients were responders in the LOKELMA arm as compared to placebo (41% vs 1%, respectively; $p < 0.001$). The treatment effect on mean pre-dialysis serum potassium levels was maintained during continued treatment. Mean pre-dialysis serum potassium levels during the study are presented in Figure 5.

Figure 5: Mean Pre-Dialysis Serum Potassium Levels Over Time in Patients on Chronic Hemodialysis



F/U - follow-up period
 The displayed error bars correspond to 95% confidence intervals.
 n = Number of patients with non-missing potassium measurements at a particular visit.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

LOKELMA (sodium zirconium cyclosilicate) for oral suspension is supplied as a white powder in foil-lined packets as follows:

LOKELMA (grams)	Single Packet	Box of 11 Packets	Box of 30 Packets
5	NDC 0310-1105-01	NDC 0310-1105-39	NDC 0310-1105-30

LOKELMA (grams)	Single Packet	Box of 11 Packets	Box of 30 Packets
10	NDC 0310-1110-01	NDC 0310-1110-39	NDC 0310-1110-30

Storage and Handling

Store LOKELMA at 15°C-30°C (59°F-86°F).

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Dosing

Instruct the patient how to reconstitute LOKELMA for administration. Inform the patient that it is necessary to drink the full dose [see [Dosage and Administration \(2.3\)](#)].

Instruct dialysis patients who experience acute illness (e.g., decreased oral intake of food or fluids, diarrhea) to contact the health care provider. The dose of Lokelma may need to be adjusted. [see [Warnings and Precautions \(5.3\)](#)].

Drug Interactions

Advise patients who are taking other oral medications to separate dosing of LOKELMA by at least 2 hours (before or after) [see [Drug Interactions \(7\)](#)].

Diet

Advise patients to adjust dietary sodium, if appropriate [see [Warnings and Precautions \(5.2\)](#)].

U.S. Patent No: 6332985, 8808750, 8877255, 8802152, 9592253

© AstraZeneca 2020

Manufactured by: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Wilmington, DE 19850

CERTIFICATE OF PHARMACEUTICAL PRODUCT

LOKELMA™ (sodium zirconium cyclosilicate) oral suspension

NDA 207078; Approval Date: May 18, 2018

Composition of the Drug Product

Component	% w/w	Function
Sodium Zirconium Cyclosilicate	100	Active ingredient

TRADUCCIÓN PÚBLICA -----

(*Convention de La Haye du 5 octobre 1961*) -----

1. País: United States of America -----

Este documento público -----

2. ha sido firmado por Andrei Perlloni -----

3. quien actúa en calidad de Jefe de División, Oficina
de Seguridad, Integridad y Respuesta de Medicamentos

4. está provisto del sello/timbre del Departamento
de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos -

Certificado -----

5. en Washington, D.C. -----

6. el veintisiete de julio de 2020 -----

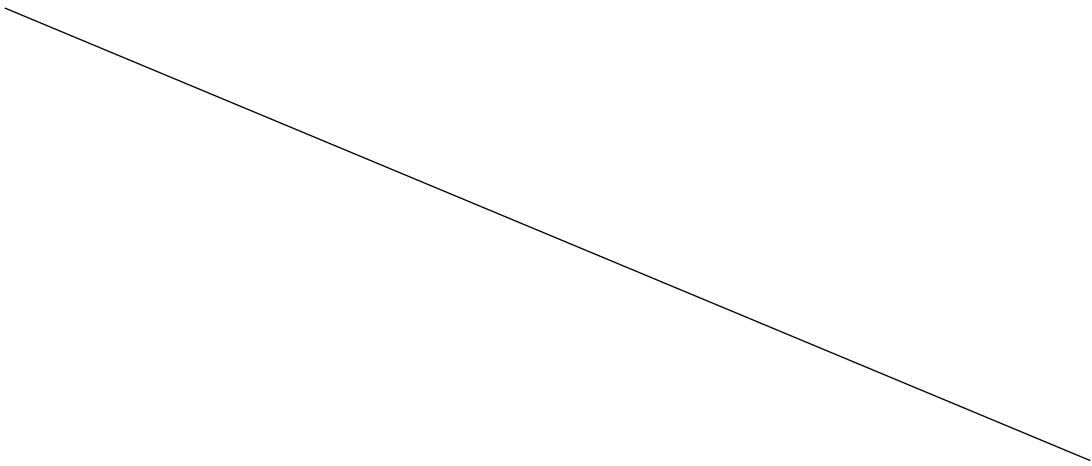
7. por el *Funcionario Adjunto de Autenticación,*
Departamento de Estado de los Estados Unidos -----

8. No. 20033887-13 -----

9. Sello/timbre: -----

10. Firma: [consta firma] -----

Patrick O. Hatchett -----



Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos-----

Centro para la Evaluación e Investigación de Medicamentos -----

10903 New Hampshire Avenue, Silver Spring, MD 20993, Estados Unidos de América-----

CDERExportCertificateProgram@fda.hhs.gov - Teléfono: (301) 796-4950 -----

CERTIFICADO DE UN PRODUCTO FARMACÉUTICO - MEDICAMENTO APROBADO-----

Fecha de emisión del certificado: 28 de mayo 2020-----

Certificado No.: 5RM7-XZ6S -----

Fecha de vencimiento del certificado: 27 de mayo 2022-----

País importador: ARGENTINA-----

País exportador: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA-----

1. Denominación común Internacional o Nacional (si corresponde) y forma farmacéutica:

LOKELMA® PARA SUSPENSIÓN ORAL, 5 G, Polvo para suspensión-----

1.1. Principio(s) activo(s) y cantidad(es) por unidad de dosis (se prefiere composición
cuantitativa completa): **ciclosilicato de sodio y zirconio 5 GM-----**

1.2 ¿Está este producto autorizado a ser colocado en el mercado del país exportador? -

SÍ -----

1.3 ¿Está este producto en el mercado del país exportador actualmente? - **Sí**-----

2A.1 Número de licencia del producto y fecha de emisión: **207078 - 18/05/208**-----

2A.2 Titular de la licencia del producto, nombre y dirección: **Astrazeneca
Pharmaceuticals LP, 1800 Concord Pike, Wilmington, DE 19803, United States of America**

2A.3 Condición del titular de la licencia del producto: **Ninguna** -----

2A.3.1 Nombre y dirección del fabricante: **Sharp Corporation, 7451 Keebler Way,
Allentown, PA 18106, United States of America**-----

2A.4 ¿Se adjunta base resumida aprobada? - **Sí**-----

2A.5 ¿Se encuentra la información adjunta del producto completa y en consonancia con
la licencia? - **Sí** -----

2A.6 Nombre y dirección de solicitante del certificado (si es diferente del titular de
la autorización): **AstraZeneca Pharmaceuticals LP, One MedImmune Way, Gaithersburg, MD
20878, United States of America**-----

2B.4 Observaciones-----

3. ¿Efectúa la autoridad certificadora inspecciones periódicas de la planta de
fabricación en la que se elabora la forma farmacéutica? - **Sí**-----

3.1 Periodicidad de las inspecciones de rutina (años): **Conforme la Sección 510(h)(3) de la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos, las inspecciones se realizarán bajo un cronograma basado en el riesgo.** -----

3.2 ¿Se ha inspeccionado la fabricación de este tipo de forma farmacéutica? - **Sí**-----

3.3 ¿Cumplen las instalaciones y operaciones con las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) como recomienda la Organización Mundial de la Salud (OMS)? (GMP incluyendo 21 CFR Partes 210, 211 o ICH Q7A)- **Sí, al momento de la inspección, la planta cumple con las CGMP de los EE.UU.**-----

3.4 ¿Satisface la información presentada por el solicitante a la autoridad certificadora en todos los aspectos de la fabricación del producto realizada por terceros? - **Sí** ---

[Consta firma]-----

Andrei Perlloni, Jefe de División-----

División de Cumplimiento de Importación y Exportación de Medicamentos-----

División de Distribución y Política Global de Medicamentos-----

Oficina de Seguridad, Integridad y Respuesta de Medicamentos-----

Este certificado cumple con el formato recomendado por la Organización Mundial de la Salud revisado el 1º de octubre de 2017. Sitio web: www.who.int -----

[Consta oblea acordelada]-----

Departamento de Salud y Servicios Humanos EE.UU.-----

INFORMACIÓN ADICIONAL DEL FABRICANTE-----

PARA UN MEDICAMENTO HUMANO REGULADOR POR CDER-----

Fecha de emisión del certificado: 28 de mayo 2020-----

Certificado No.: 5RM7-XZ6S -----

Fecha de vencimiento del certificado: 27 de mayo 2022-----

País importador: ARGENTINA-----

Nombre del Producto: **LOKELMA® PARA SUSPENSIÓN ORAL, 5 G, Polvo para suspensión**-----

El presente adjunto es para certificar que los establecimientos mencionados a continuación pueden fabricar, preparar, comercializar y legalmente exportar los productos asociados con el medicamento humano identificado en el número del Certificado de Producto Farmacéutico (CPP) mencionado precedentemente a partir de la fecha de la fecha de emisión de este certificado. Las instalaciones mencionadas precedentemente están sujetas a la jurisdicción de la FDA y sujetas a inspecciones periódicas. La última inspección en cada instalación presentó un cumplimiento sustancial de las regulaciones de las Buenas Prácticas de Manufactura Actuales (CGMP) como lo requiere la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos. La lista de instalaciones puede no incluir todas las plantas que fabrican, preparan, comercializan, y legalmente exportan el producto identificado precedentemente, pero son plantas que el solicitante de esta solicitud incluyó en este certificado solicitó revisar por CDER. Cualquier instalación asociada con la fabricación, preparación, o comercialización del medicamento sujeto, asociado al CPP que no alcanzó un cumplimiento sustancial con las CGMPs no se menciona en esta declaración.

Rol de la instalación	Nombre de la instalación	Dirección de la instalación
Envasador	Sharp Corporation	7451 Keebler Way, Allentown, PA 18106
Fabricante de IFA	AstraZeneca Pharmaceuticals LP	508 Wrangler Drive, Coppell, TX 75019
Otro - Planta alternativa de envase	AndersonBrecon Incorporated	4545 Assembly Drive, Rockford, IL 61109

[Rótulo] -----

NDC 0310-1105-01 -----

LOKELMA™ -----

ciclosilicato de sodio y zirconio -----

para suspensión oral -----

5 g por sobre -----

Venta bajo receta -----

Fabricado por: -----

AstraZeneca Pharmaceuticals LP -----

Wilmington, DE 19803 -----

Cada sobre contiene 5 g de ciclosilicato de sodio y

zirconio -----

1 SOBRE -----

AstraZeneca -----

[Rótulo] -----

NO USAR SI EL SOBRE ESTÁ RASGADO O ABIERTO -----

Instrucciones de uso: -----

- Para abrir el sobre, cortar en la parte superior.
- Vaciar el contenido completo del sobre en un vaso que contenga aproximadamente 3 cucharadas soperas (45 ml) de agua, o más si se desea. -----



- Mezclar bien y beber de inmediato. -----

• Si persiste polvo en el vaso, agregar agua, mezclar y beber de inmediato. -----
Repetir hasta que no quede polvo para asegurar que se tomó la dosis completa. -----
Ver prospecto para posología y otra información de prescripción. -----
Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños. -----
Almacenar a 15°C-30°C (59°F-86°F). -----
LOKELMA es una marca registrada del grupo de empresas de AstraZeneca. ©AstraZeneca 2017. -----
Lote XXXXXXXXX -----
VEN DDMMMAAAA -----
[Código de barras] N (01) 1 03 0310 1105 01 6 -----

[Estuche] -----
[Frente] -----
NDC 0310-1105-30 -----
Contiene 30 sobres -----
LOKELMA™ -----
ciclosilicato de sodio y zirconio -----
para suspensión oral -----
5 g por sobre -----
Venta bajo receta -----
AstraZeneca -----
[Solapa] -----

LOKELMA™ -----
ciclosilicato de sodio y zirconio -----
para suspensión oral -----
5 g por sobre -----
Contiene 30 sobres -----
[Lateral derecho] -----

LOKELMA™ -----
ciclosilicato de sodio y zirconio -----
para suspensión oral -----
5 g por sobre -----
Contiene 30 sobres -----
[Lateral izquierdo] -----

LOKELMA™ -----
ciclosilicato de sodio y zirconio -----
para suspensión oral -----
5 g por sobre -----
Contiene 30 sobres -----
[Código de barras] N (01) 1 03 0310 1105 01 6 -----
[Consta texto ilegible] -----
[Reverso] -----

LOKELMA™ -----
[Consta texto ilegible] -----

Instrucciones de uso: -----
• Para abrir el sobre, cortar en la parte superior.

• Vaciar el contenido completo del sobre en un vaso que contenga aproximadamente 3 cucharadas soperas (45 ml) de agua, o más si se desea. -----



• Mezclar bien y beber de inmediato. -----
• Si persiste polvo en el vaso, agregar agua, mezclar y beber de inmediato. -----
Repetir hasta que no quede polvo para asegurar que se tomó la dosis completa. -----

Ver prospecto para posología y otra información de prescripción. -----

Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños. -----

Almacenar a 15°C-30°C (59°F-86°F). -----

LOKELMA es una marca registrada del grupo de empresas de AstraZeneca. ©AstraZeneca 2017. -----

Fabricado por: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Wilmington, DE 19850 -----

PUNTOS SOBRESALIENTES DE LA INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR -----

Estos puntos sobresalientes no incluyen toda la información necesaria para utilizar LOKELMA® de

manera segura y efectiva. Véase la Información para prescribir completa de LOKELMA® -----

LOKELMA® (ciclosilicato de sodio y circonio) para suspensión oral -----

Aprobación inicial en EE.UU.: 2018 -----

CAMBIOS MAYORES RECIENTES -----

Posología y administración (2.2) 4/2020 -----

Advertencias y precauciones (5.2, 5.3) 4/2020 -----

INDICACIONES Y USO -----

LOKELMA es un fijador de potasio indicado para el tratamiento de la hiperpotasemia en adultos. (1) ---

Limitación del uso -----

LOKELMA no se debe utilizar como tratamiento de emergencia para la hiperpotasemia potencialmente fatal por el comienzo tardío de su acción. (1) -----

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN -----

- La dosis inicial recomendada es de 10 g administrados tres veces por día hasta por 48 horas. (2.1) -----
- Para el tratamiento de mantenimiento, la dosis recomendada es de 10 g una vez por día. Ajustar la dosis (en 5 g diarios) a intervalos semanales, según sea necesario, para obtener el rango de potasio sérico deseado. (2.1) -----

Pacientes en hemodiálisis crónica -----

- La dosis inicial recomendada es 5 g una vez por día en los días sin diálisis. (2.2) -----

Véanse instrucciones adicionales para la prescripción, así como para la reconstitución y administración de la suspensión oral en la información para prescribir completa. -----

FORMAS FARMACÉUTICAS Y POTENCIAS -----

- Para suspensión oral: 5 g por sobre (3) -----
- Para suspensión oral: 10 g por sobre (3) -----

CONTRAINDICACIONES -----

Ninguna (4) -----

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES -----

- Eventos adversos gastrointestinales en pacientes con trastornos de la motilidad. (5.1) -----
- Edema. (5.2) -----
- Hipopotasemia en pacientes en hemodiálisis (5.3) -

REACCIONES ADVERSAS -----

Las reacciones adversas más frecuentes con LOKELMA: edema leve a moderado. (6.1) -----

Para informar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, contactar a AstraZeneca en el 1-800-236-9933 o a la FDA en el 1-800-FDA-1088 o www.fda.gov/medwatch. ---

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS -----

En general, otros medicamentos para administración oral se deben tomar al menos 2 horas antes o 2 horas después de LOKELMA. (2.3, 7, 12.3) -----

Véase EN 17 la INFORMACIÓN PARA ASESORAMIENTO DEL PACIENTE. -----

Revisado: 4/2020 -----

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR COMPLETA: CONTENIDO* ---

1 INDICACIONES Y USO -----

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN -----

2.1 Posología recomendada -----

2.2 Ajuste de la dosis para pacientes en hemodiálisis crónica -----

2.3 Reconstitución y Administración -----

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y POTENCIAS -----

4 CONTRAINDICACIONES -----

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES -----

5.1 Eventos adversos gastrointestinales en pacientes con trastornos de la motilidad -----

5.2 Edema -----

5.3 Hipopotasemia en pacientes en hemodiálisis -----

6 REACCIONES ADVERSAS -----

6.1 Experiencia de estudios clínicos -----

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS -----

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS -----

8.1 Embarazo -----

8.2 Lactancia -----

8.4 Uso en pediatría -----

8.5 Uso en geriatría -----

11 DESCRIPCIÓN -----

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA -----

12.1 Mecanismo de acción -----

12.2 Farmacodinamia -----

12.3 Farmacocinética -----

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA -----

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la
fertilidad -----

14 ESTUDIOS CLÍNICOS -----

14.1 Estudio 1 -----

14.2 Estudio 2 -----

14.3 Estudio de extensión de once meses -----

14.4 Estudio 3 -----

14.5 Estudio 4 -----

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN -----

17 INFORMACIÓN PARA ASESORAMIENTO DEL PACIENTE -----

* Las secciones o subsecciones omitidas de la
información para prescribir completa no se enumeran.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR COMPLETA -----

1 INDICACIONES Y USO -----

LOKELMA está indicado para el tratamiento de la
hiperpotasemia en adultos. -----

Limitación del uso -----

LOKELMA no se debe utilizar como tratamiento de emergencia para la hiperpotasemia potencialmente fatal por el comienzo tardío de su acción [véase *Farmacología clínica* (12.2) y *Estudios clínicos* (14)]. -----

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN -----

2.1 Posología recomendada -----

Para el tratamiento inicial de la hiperpotasemia, la dosis recomendada de LOKELMA es 10 g administrados tres veces por día hasta por 48 horas. Administrar LOKELMA por vía oral como una suspensión en agua [véase *Posología y administración* (2.3)]. -----

Para el tratamiento continuo, la dosis recomendada es de 10 g una vez por día. Controlar el potasio sérico y ajustar la dosis de LOKELMA según el nivel sérico de potasio y el rango objetivo deseado. Durante el tratamiento de mantenimiento, realizar ajustes crecientes en incrementos de 5 g, según el nivel sérico de potasio, a intervalos semanales. Disminuir la dosis de LOKELMA o discontinuarla si el potasio sérico se encuentra por debajo del rango objetivo deseado. El rango de dosis de mantenimiento recomendado es desde 5 g en días alternos hasta 15 g diarios. -----

2.2 Ajuste de la dosis para pacientes en hemodiálisis crónica -----

Para pacientes en hemodiálisis crónica, administrar LOKELMA solamente en los días sin diálisis. -----

La dosis inicial recomendada es de 5 g una vez por día en los días sin diálisis. Considere una dosis inicial de 10 g una vez por día en los días sin diálisis en pacientes con potasio sérico mayor de 6,5 mEq/l. Controlar el potasio sérico y ajustar la dosis de LOKELMA según el valor de potasio sérico previo a la diálisis después del intervalo interdialítico prolongado y el rango objetivo deseado. -----

Durante el inicio y después de un ajuste de la dosis, evaluar el potasio sérico al cabo de una semana. El rango de dosis de mantenimiento recomendado es de 5 g a 15 g una vez por día en los días sin diálisis. -
Discontinuar o disminuir la dosis de LOKELMA si: ---

- El potasio sérico disminuye por debajo del rango objetivo deseado sobre la base del valor previo a la diálisis después del intervalo interdialítico prolongado o -----
- El paciente presenta hipopotasemia clínicamente significativa -----

2.3 Reconstitución y administración -----

En general, otros medicamentos para administración oral se deben tomar al menos 2 horas antes o 2 horas

después de LOKELMA [véase *Interacciones medicamentosas* (7)]. -----

Indicar a los pacientes que vacíen el contenido completo del sobre en un vaso que contenga aproximadamente 3 cucharadas soperas de agua o más si se desea. Mezclar bien y beber de inmediato. Si persiste polvo en el vaso, agregar agua, mezclar y beber de inmediato. Repetir hasta que no quede polvo para asegurar que se ha tomado la dosis completa. --

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y POTENCIAS -----

Para suspensión oral: 5 o 10 g de polvo blanco en un sobre con papel de aluminio. -----

4 CONTRAINDICACIONES -----

Ninguna. -----

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES -----

5.1 Eventos adversos gastrointestinales en pacientes con trastornos de la motilidad -----

Se debe evitar el uso de LOKELMA en pacientes con estreñimiento severo, obstrucción o impactación intestinal, incluyendo trastornos posoperatorios de la motilidad intestinal anormales, porque no se ha estudiado LOKELMA en pacientes con estas afecciones y podría ser inefectivo y agravar las afecciones gastrointestinales. -----

5.2 Edema -----

Cada dosis de 5 g de LOKELMA contiene aproximadamente 400 mg de sodio, pero se desconoce la magnitud de la absorción por el paciente. En estudios clínicos de LOKELMA en pacientes que no se encontraban en diálisis se observó edema, generalmente de leve a moderado y con mayor frecuencia, en pacientes tratados con 15 g una vez por día. Se deben controlar los signos clínicos de edema, particularmente en pacientes que deben limitar su ingesta de sodio o que son propensos a presentar sobrecarga de líquidos (por ejemplo, con insuficiencia cardíaca o enfermedad renal). Se debe aconsejar a los pacientes que ajusten su ingesta dietética de sodio, si corresponde. Aumentar la dosis de diuréticos según sea necesario [véase *Reacciones adversas (6)*]. -----

En un estudio clínico de LOKELMA en pacientes en hemodiálisis crónica en el cual la mayoría de los pacientes fueron tratados con dosis de 5 a 10 g una vez por día en los días sin diálisis, no se observaron diferencias en la media de cambio con respecto a la evaluación basal en el aumento de peso interdialítico (una medición de la retención de líquidos) entre los grupos tratados con LOKELMA y con placebo. -----

5.3 Hipopotasemia en pacientes en hemodiálisis -----

Los pacientes en hemodiálisis pueden ser propensos a presentar afecciones agudas que pueden aumentar el riesgo de hipopotasemia durante el tratamiento con LOKELMA (por ejemplo, enfermedades asociadas con disminución de la ingesta oral, diarrea). Se debe considerar el ajuste de la dosis de LOKELMA según los niveles de potasio en estos contextos. -----

6 REACCIONES ADVERSAS -----

Las siguientes reacciones adversas se comentan con más detalle en otras secciones de la etiqueta: -----

- Edema [*véase Advertencias y precauciones (5.2)*] --

6.1 Experiencia de estudios clínicos -----

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones extremadamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de estudios clínicos de otro fármaco y tal vez no reflejen las tasas observadas en la práctica. -----

La exposición total a LOKELMA en los estudios clínicos de seguridad y eficacia de pacientes con hiperpotasemia que no se encontraban en diálisis fue de 1.760 pacientes con 652 expuestos a LOKELMA durante al menos 6 meses y 507 expuestos durante al menos un año. -----

La población (n=1.009) en los estudios controlados con placebo incluyó pacientes de 22 a 96 años, mujeres (n=454), caucásicos (n=859) y negros (n=130). Los pacientes tuvieron hiperpotasemia en asociación con afecciones concomitantes como enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca y diabetes mellitus. En estudios controlados con placebo en los cuales los pacientes no se encontraban en diálisis fueron tratados con dosis de LOKELMA una vez por día hasta por 28 días, se informó edema en 4,4% de ellos pacientes que recibieron 5 g, 5,9% de pacientes que recibieron 10 g y 16,1% de los que recibieron 15 g de LOKELMA en comparación con 2,4% de los pacientes que recibieron placebo. En estudios no controlados de plazos más prolongados en los cuales la mayoría de los pacientes se mantenían con dosis <15 g una vez por día, se informaron reacciones adversas de edema (edema, edema generalizado y edema periférico) en 8% a 11% de los pacientes. -----

Anomalías de laboratorio -----

En estudios clínicos en pacientes que no se encontraban en diálisis, 4,1% de los pacientes tratados con LOKELMA presentaron hipopotasemia, con un valor de potasio sérico menor de 3,5 mEq/l, que se resolvió con disminución o discontinuación de la dosis de LOKELMA. En un estudio clínico de LOKELMA

en pacientes en hemodiálisis crónica, 5% de los pacientes presentaron hipopotasemia antes de la diálisis (potasio sérico <3,5 mEq/l) tanto en los grupos de LOKELMA como en los de placebo; 3% y 1% de los pacientes presentaron niveles de potasio sérico <3,0 mEq/l en los grupos de LOKELMA y placebo, respectivamente. -----

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS -----

LOKELMA puede aumentar transitoriamente el pH gástrico. En consecuencia, LOKELMA puede modificar la absorción de fármacos administrados en forma concomitante con solubilidad dependiente del pH y potencialmente podría dar lugar a alteración de la eficacia o seguridad de estos fármacos cuando se toman cerca de la hora de administración de LOKELMA. En general, otros medicamentos para administración oral se deben administrar por lo menos 2 horas antes o 2 horas después de LOKELMA [véase *Posología y Administración (2.3)* y *Farmacología clínica (12.3)*]. No se espera que LOKELMA influya en la exposición sistémica de fármacos que no exhiben solubilidad dependiente del pH, por lo que no se necesita un espaciamiento si se ha determinado que la medicación concomitante no tiene solubilidad dependiente del pH.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS -----

8.1 Embarazo -----

Resumen del riesgo -----

LOKELMA no se absorbe sistémicamente después de la administración oral y no se cree que el uso materno produzca exposición fetal al fármaco. -----

8.2 Lactancia -----

Resumen del riesgo -----

LOKELMA no se absorbe sistémicamente después de la administración oral y no se cree que el amamantamiento produzca exposición del niño a LOKELMA. -----

8.4 Uso en pediatría -----

No se han establecido la seguridad y la efectividad en pacientes pediátricos. -----

8.5 Uso en geriatría -----

Sobre la cantidad total de sujetos en estudios clínicos con LOKELMA, 58% tenían 65 años o más, mientras que 25% tenían 75 años o más. No se observaron diferencias en la seguridad o la efectividad entre estos pacientes y otros más jóvenes. -----

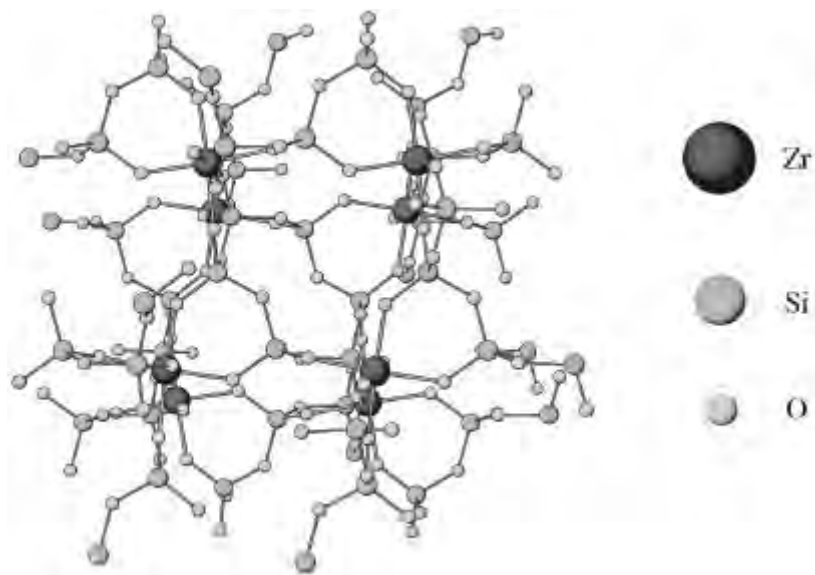
11 DESCRIPCIÓN -----

LOKELMA es un polvo para suspensión oral. El ingrediente activo de LOKELMA es ciclosilicato de sodio y zirconio, un fijador de potasio. El

ciclosilicato de sodio y zirconio es un silicato de zirconio no absorbido que intercambia potasio por hidrógeno y sodio de manera preferencial. LOKELMA es un polvo blanco de flujo libre, inodoro e insoluble para suspensión oral. El tamaño medio de sus partículas es de 20 μm e incluye no más de 3% de partículas con un diámetro menor de 3 μm . Cada 5 g de ciclosilicato de sodio y zirconio contienen 400 mg de sodio. -----

La fórmula química del ciclosilicato de sodio y zirconio es $\text{Na}_{1.5}\text{H}_{0.5}\text{ZrSi}_3\text{O}_9 \cdot 2-3\text{H}_2\text{O}$. -----

Figura 1: Estructura cristalina del ciclosilicato de sodio y zirconio -----



12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA -----

12.1 Mecanismo de acción -----

LOKELMA (ciclosilicato de sodio y zirconio) es un silicato de zirconio no absorbido que captura potasio

de manera preferencial y lo intercambia por hidrógeno y sodio. *In vitro*, LOKELMA tiene elevada afinidad por los iones de potasio, incluso en presencia de otros cationes como calcio y magnesio. LOKELMA aumenta la excreción fecal de potasio mediante la captura de potasio en la luz del tracto gastrointestinal. La captura de potasio disminuye la concentración de potasio libre en la luz gastrointestinal, con lo que disminuyen los niveles séricos de potasio. -----

12.2 Farmacodinamia -----

En un estudio en sujetos adultos sanos, LOKELMA administrado en dosis de 5 g o 10 g una vez por día durante cuatro días produjo un aumento dependiente de la dosis de la excreción fecal de potasio. También se observaron descensos correspondientes en la excreción urinaria de potasio y del potasio sérico. En pacientes con hiperpotasemia tratados con LOKELMA 10 g tres veces por día hasta por 48 horas, se observaron disminuciones del potasio sérico una hora después del comienzo del tratamiento; las concentraciones séricas de potasio continuaron disminuyendo durante las 48 horas del período de tratamiento [véase *Estudios clínicos (14.2)*]. En pacientes que no continuaron con LOKELMA, los niveles de potasio aumentaron. Los pacientes con niveles iniciales de potasio más elevados o que recibieron

una dosis más elevada tuvieron mayores disminuciones del potasio sérico. -----

LOKELMA produce un pequeño aumento dependiente de la dosis de las concentraciones séricas de bicarbonato (1,1 mmol/l con 5 g una vez por día, 2,3 mmol/l a 10 g una vez por día y 2,6 mmol/l a 15 g una vez por día en comparación con una media de aumento de 0,6 mmol/l en pacientes tratados con placebo). No es clara la significación clínica de este hallazgo. -----

12.3 Farmacocinética -----

LOKELMA es un compuesto inorgánico, insoluble que no está sujeto al metabolismo enzimático. En un estudio clínico en pacientes con hiperpotasemia en quienes se midieron las concentraciones de zirconio en la sangre y en la orina, las concentraciones de zirconio fueron similares en pacientes tratados y no tratados (es decir, indetectables o cercanas al límite inferior de cuantificación de la prueba). Un estudio de equilibrio de masa *in vivo* en ratas demostró que LOKELMA se recuperó en las heces sin evidencias de absorción sistémica. -----

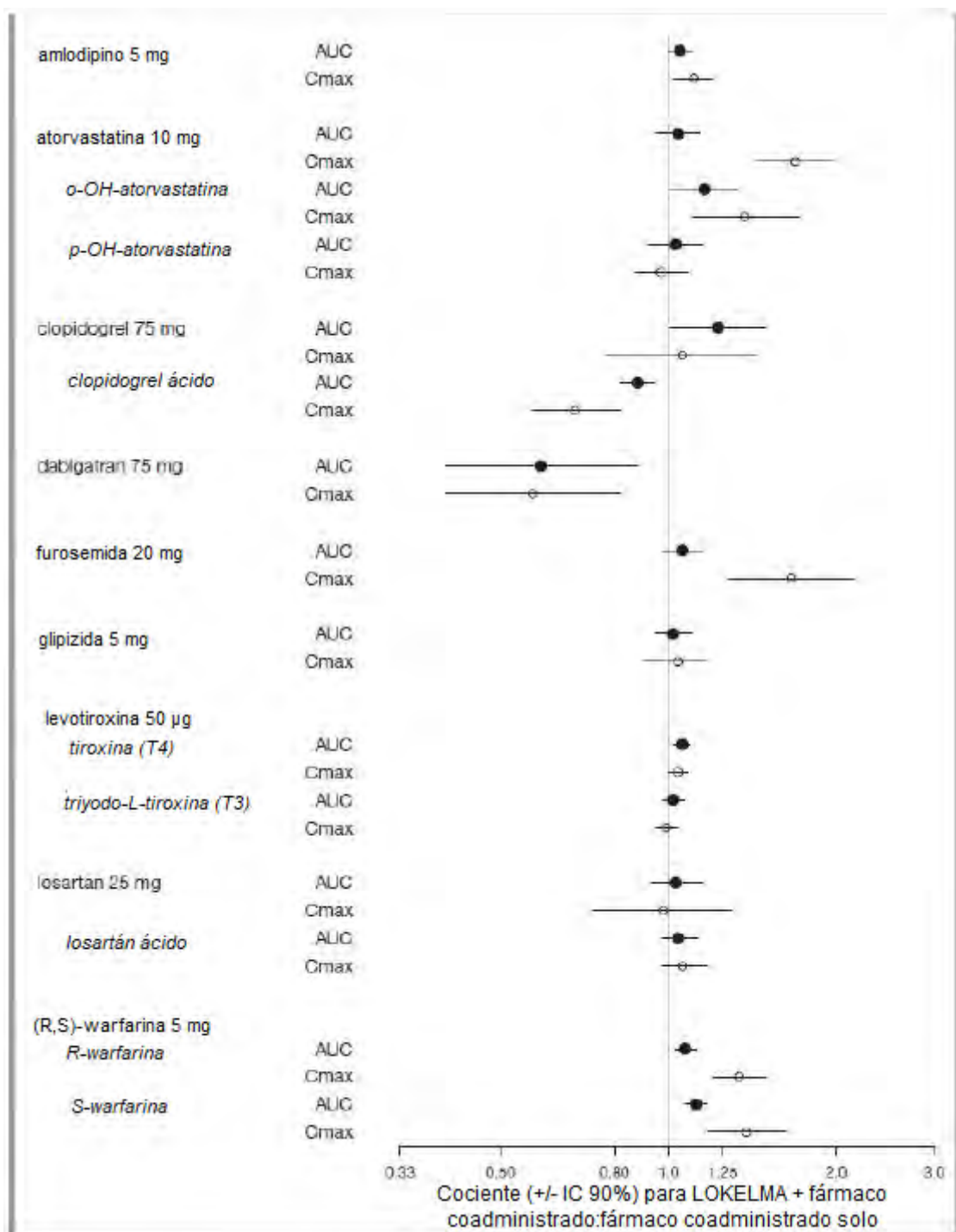
Interacciones medicamentosas -----

Se evaluaron treinta y seis (36) fármacos para determinar las interacciones medicamentosas potenciales con LOKELMA -----

Dieciséis (16) fármacos estudiados no exhibieron interacciones *in vitro* con LOKELMA (alopurinol, apixabán, aspirina, captopril, ciclosporina, digoxina, etinil estradiol, lisinopril, magnesio, metformina, fenitoína, prednisona, propranolol, quinapril, espironolactona y ticagrelor). -----

Nueve (9) de los 20 fármacos que exhibieron una interacción *in vitro* posteriormente se evaluaron *in vivo* en voluntarios sanos. Losartán, glipizida y levotiroxina no exhibieron cambios en la exposición cuando se administraron en forma concomitante con LOKELMA. Sin embargo, se observó un aumento en la exposición sistémica a ácidos débiles como furosemida y atorvastatina y disminución de la exposición sistémica a bases débiles, como dabigatrán, cuando se administraron en forma concomitante con LOKELMA, como se muestra en la Figura 2. Estos cambios son coherentes con la hipótesis que plantea que, mediante la elevación del pH gástrico, LOKELMA afecta la exposición sistémica de los fármacos administrados en forma concomitante cuya solubilidad depende del pH [véase *Interacciones medicamentosas (7)*]. -----

Figura 2: efectos de LOKELMA sobre las exposiciones farmacocinéticas de otros medicamentos administrados por vía oral -----



13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA -----

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad -----

Las siguientes pruebas para determinar el potencial mutagénico del ciclosilicato de sodio y zirconio fueron negativas: (1) prueba de Ames (*S. typhimurium* y *E. coli*); (2) análisis de aberraciones cromosómicas en células ováricas de hámster chino (CHO) y (3) análisis *in vivo* de micronúcleos en ratas. Debido a que el ciclosilicato de zirconio no es genotóxico, no se absorbió del tracto gastrointestinal y no causó alteraciones gastrointestinales locales en un estudio de toxicidad crónica en perros, no se consideraron necesarios los estudios de carcinogenicidad en animales para evaluar el potencial tumorigénico del ciclosilicato de sodio y zirconio. -----

La fertilidad en ratas machos y hembras se evaluó en dosis Equivalentes a la Dosis Humana (HED) de hasta 58 g diarios (la dosis máxima factible) sin efectos adversos. -----

14 ESTUDIOS CLÍNICOS -----

14.1 Estudio 1 -----

La efectividad de LOKELMA para disminuir el potasio sérico se demostró en un estudio clínico en dos partes, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo (NCT01737697) en pacientes con hiperpotasemia

(5 a 6,5 mEq/l, media de potasio 5,3 mEq/l), Estudio 1. -----

En la primera fase del estudio (la fase aguda), 753 pacientes se asignaron en forma aleatoria para recibir una de cuatro dosis de LOKELMA (1,25, 2,5, 5 o 10 g) o placebo, administradas tres veces por día durante las 48 horas iniciales con las comidas. ----

La media de edad de los pacientes fue de 66 años, 59% de ellos eran hombres y 86% eran caucásicos. Aproximadamente 60% de los pacientes tenían enfermedad renal crónica, 10% tenían insuficiencia cardíaca, 62% tenían diabetes mellitus y 67% estaban recibiendo tratamiento con un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) en la evaluación basal. -----

El criterio de valoración primario en la fase aguda fue la diferencia en la tasa de cambio exponencial de los niveles séricos de potasio durante las 48 horas iniciales del tratamiento con el medicamento del estudio, en la comparación de los pacientes tratados con placebo y los tratados con LOKELMA. El estudio alcanzó su criterio de valoración primario y demostró una mayor disminución de los niveles séricos de potasio para los grupos de dosis de 2,5, 5 y 10 g (tres veces por día), en comparación con el grupo placebo ($p < 0,001$). Como se observa en la Tabla 1 para

el criterio de valoración secundario del cambio del potasio con respecto a la evaluación basal, LOKELMA mostró disminuciones dependientes de la dosis de potasio sérico con 2,5, 5 y 10 g. En los pacientes que recibieron 10 g tres veces por día, la disminución media del potasio sérico fue de -0,7 mEq/l a las 48 horas. Los pacientes con niveles séricos iniciales de potasio más elevados tuvieron una mejor respuesta a LOKELMA. LOKELMA fue efectivo para disminuir los niveles de potasio en pacientes con enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus y aquellos que se encontraban en tratamiento con un inhibidor del SRAA. -----

Tabla 1: Estudio 1 Cambio en los niveles de potasio desde la evaluación basal hasta las 48 horas -----

Media de cambio del potasio sérico, mEq/l (Intervalos de 95% de confianza) Tamaño de la muestra	Placebo	1,25 g TID	2,5 g TID	5 g TID	10 g TID
Todos los pacientes	-0,2 (-0,3, -0,2) n=158	-0,3 (-0,4, -0,2) n=150	-0,5 (-0,5, -0,4) n=137	-0,5 (-0,6, -0,5) n=152	-0,7 (-0,8, -0,7) n=140
Potasio sérico basal >5,5 mEq/l	-0,4 (-0,6, -0,3) n=40	-0,3 (-0,5, -0,2) n=40	-0,6 (-0,7, -0,4) n=37	-0,9 (-1,0, -0,7) n=29	-1,1 (-1,3, -0,9) n=22

Los pacientes que alcanzaron un nivel de potasio entre 3,5 y 5 mEq/l después de recibir LOKELMA durante la fase aguda fueron aleatorizados nuevamente para

recibir placebo una vez por día o 1,25, 2,5, 5 o 10 g de LOKELMA una vez por día durante 12 días junto con el desayuno. -----

El criterio de valoración primario en la fase de mantenimiento fue la diferencia en la tasa de cambio exponencial de los niveles de potasio sérico durante el intervalo de tratamiento de 12 días, comparando los pacientes que recibieron LOKELMA y los tratados con placebo. El estudio alcanzó el criterio de valoración de la eficacia con las dosis de 5 g y 10 g cuando se compararon con sus respectivos grupos placebo ($p < 0,01$ y $p < 0,001$). -----

14.2 Estudio 2 -----

La eficacia de LOKELMA también se demostró en un estudio en dos partes con una fase aguda abierta y una fase de discontinuación, aleatorizada, doble ciego, controlada con placebo, de un mes de duración (Estudio 2; NCT02088073). -----

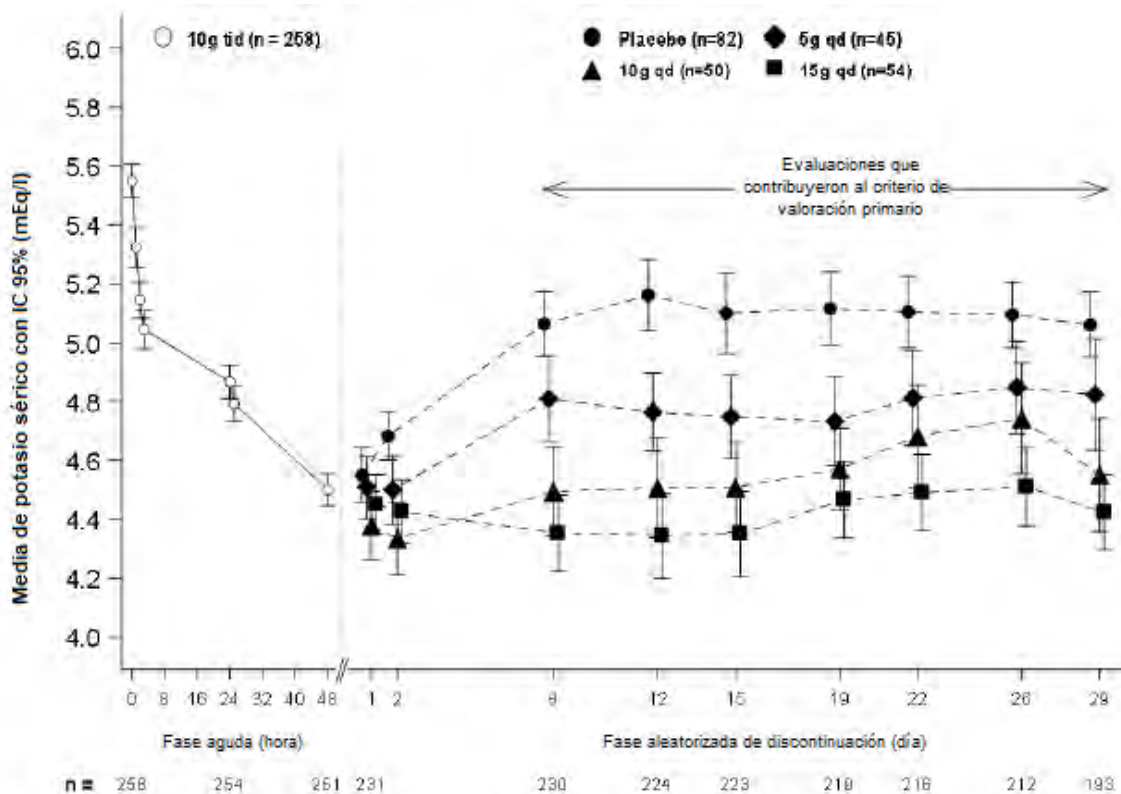
En la fase aguda abierta del Estudio 2, 258 pacientes con hiperpotasemia (media basal 5,6 mEq/l, rango 5,1 a 7,4 mEq/l) recibieron 10 g de LOKELMA administrados tres veces por día con las comidas durante 48 horas. Como se observa en la Figura 3, *izquierda*, los niveles séricos promedio de potasio disminuyeron de 5,6 a 4,5 mEq/l durante el tratamiento con LOKELMA en la fase aguda. -----

Después de la fase aguda del estudio se realizó una fase de discontinuación aleatorizada, doble ciego, en la cual los pacientes que habían alcanzado niveles de potasio entre 3,5 y 5 mEq/l fueron aleatorizados a una de tres dosis de LOKELMA administradas una vez por día durante 28 días o placebo, inmediatamente antes del desayuno. De los pacientes incluidos en la fase aguda, el 92% alcanzó un nivel de potasio dentro de ese rango y se incluyeron en la segunda fase del estudio. -----

El criterio de valoración primario en la fase aleatorizada de discontinuación fue el valor medio de potasio sérico a lo largo del período comprendido entre los Días 8 y 29, comparando a los pacientes tratados con LOKELMA y con placebo. Las tres dosis (5, 10 y 15 g) de LOKELMA administradas una vez por día mantuvieron los niveles medios de potasio en valores más bajos que con el placebo (la media de potasio sérico fue 4,8, 4,5 y 4,4 mEq/l para los grupos de dosis de 5, 10 y 15 g, respectivamente, contra 5,1 mEq/l en el grupo placebo, $p \leq 0,001$ para todas las dosis, Figura 3, derecha). Una mayor proporción de pacientes tenían niveles séricos medios de potasio en el rango normal (3,5 a 5 mEq/l) mientras tomaban LOKELMA que mientras tomaban placebo (80%,

90% y 94% en las dosis de 5, 10 y 15 g, respectivamente, contra 46% con placebo).

Figura 3: Estudio 2 - Niveles séricos medios de potasio en las fases aguda y aleatorizada de discontinuación



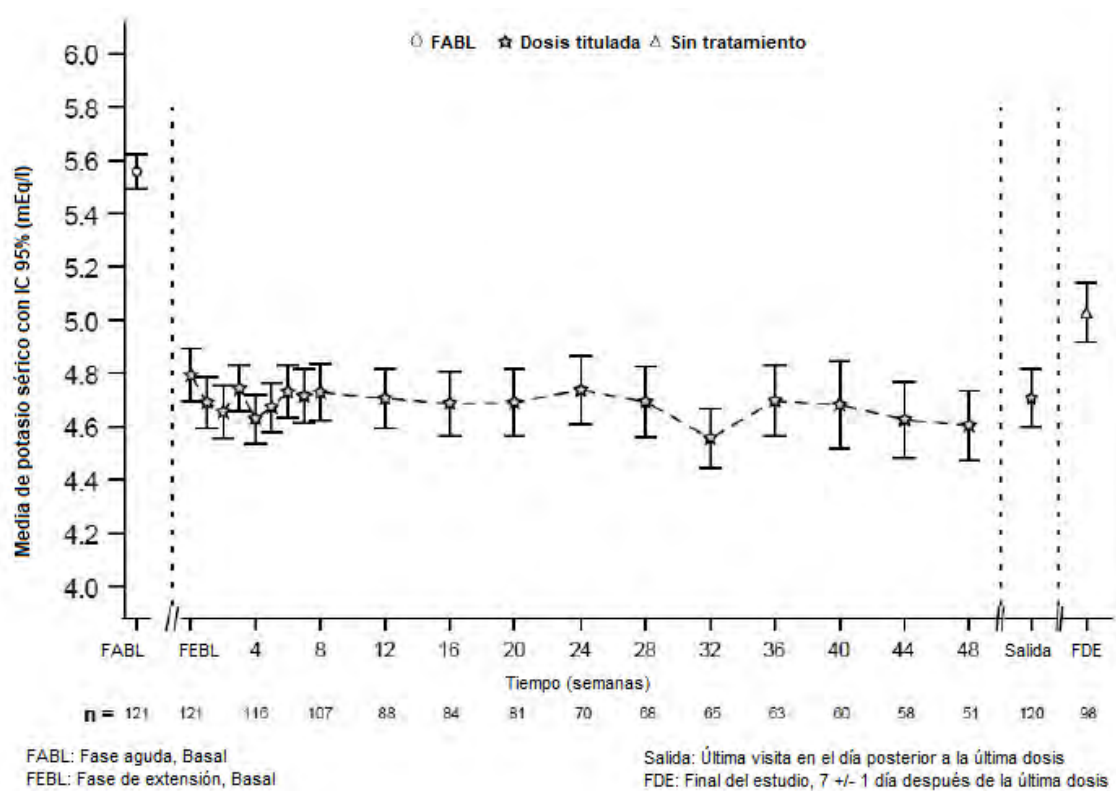
La población con Intención de Tratamiento incluye a sujetos con al menos una medición válida de potasio sérico en el Día 8 o posteriormente

14.3 Estudio de extensión de 11 meses

Los pacientes que completaron la fase aleatorizada de discontinuación de 28 días tenían la opción de continuar el tratamiento con LOKELMA, administrado inmediatamente antes del desayuno, en una fase abierta de extensión de hasta 11 meses (n=123; NCT02107092). La Figura 4 muestra que el efecto del

tratamiento sobre el potasio sérico se mantuvo durante el tratamiento continuo. -----

Figura 4: Fase de extensión abierta de 11 meses del Estudio 2 - Media de potasio sérico (mEq/l) -----



14.4 Estudio 3 -----

LOKELMA se evaluó en un estudio abierto de 12 meses en 751 pacientes con hiperpotasemia (NCT02163499). La media del nivel basal de potasio en este estudio fue 5,6 mEq/l. Después del tratamiento en la fase aguda con LOKELMA 10 g tres veces por día, los pacientes que habían alcanzado niveles normales de potasio (3,5-5,0 mEq/l) dentro de las 72 horas (n=746; 99%) ingresaron a la fase de mantenimiento. Para el tratamiento de mantenimiento, la dosis

inicial de LOKELMA fue de 5 g una vez por día y se ajustó en un mínimo de 5 g día por medio hasta un máximo de 15 g una vez por día, según el nivel sérico de potasio. El efecto del tratamiento sobre el potasio sérico se mantuvo durante el tratamiento continuo. -----

14.5 Estudio 4 -----

La efectividad de LOKELMA para disminuir el potasio sérico se evaluó en un estudio doble ciego, controlado con placebo de 196 pacientes en hemodiálisis crónica (media de edad 58 años, rango 20 a 86 años) con hiperpotasemia persistente previa a la diálisis (media de potasio basal 5,8 mEq/l) aleatorizados para recibir LOKELMA 5 g o placebo, una vez por día en los días sin diálisis (NCT033003521). Durante el período de ajuste de la dosis (4 semanas iniciales), la dosis se ajustó semanalmente en incrementos de 5 g hasta 15 g diarios según la medición del potasio sérico previo a la diálisis después del intervalo interdialítico prolongado para alcanzar un nivel sérico de potasio antes de la diálisis de entre 4,0 - 5,0 mEq/l. La dosis alcanzada al final del período de ajuste de la dosis se mantuvo durante el período de evaluación ulterior de 4 semanas. -----

El criterio de valoración primario en el estudio fue la proporción de sujetos con respuesta, definidos como los pacientes que mantuvieron un nivel sérico de potasio previo a la diálisis entre 4,0 y 5,0 mEq/l en al menos 3 de 4 tratamientos de diálisis después del intervalo interdialítico prolongado y que no recibieron tratamiento de rescate durante el período de evaluación. Se informó una mayor proporción de pacientes con respuestas en la rama de LOKELMA en comparación con los tratados con placebo (41% vs. 1%, respectivamente; $p < 0,001$). El efecto del tratamiento sobre las medias de los niveles séricos de potasio previos a la diálisis se mantuvo durante el tratamiento continuo. En la Figura 5 se presentan los niveles medios de potasio antes de la diálisis durante el estudio. -----

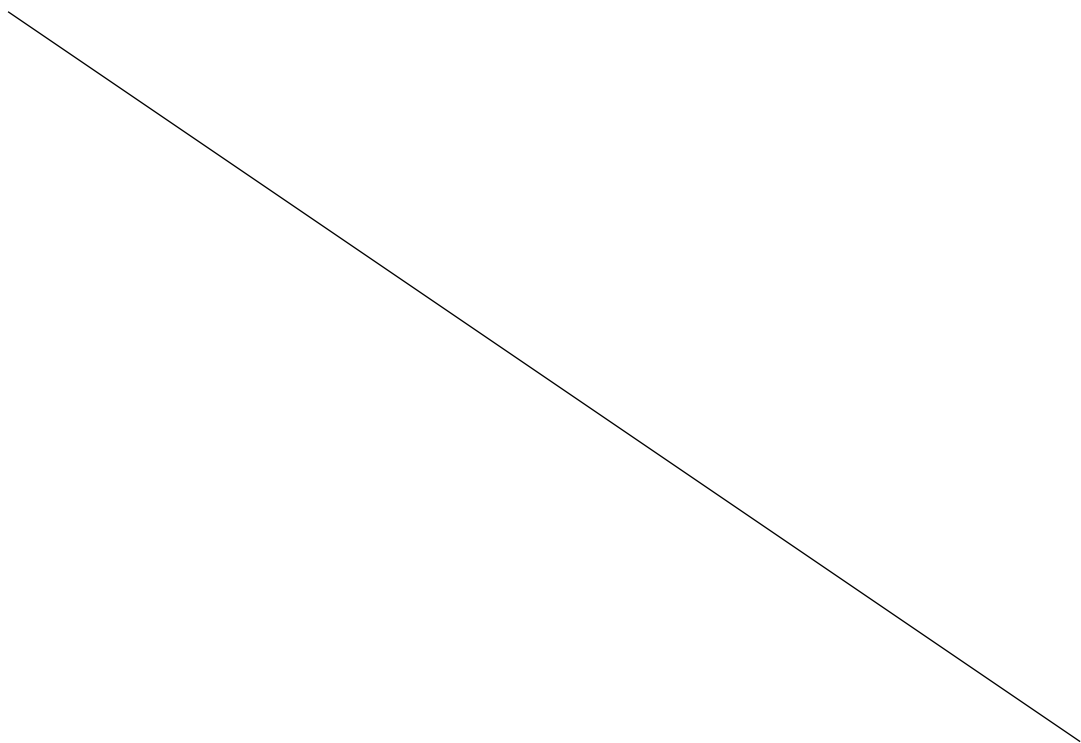
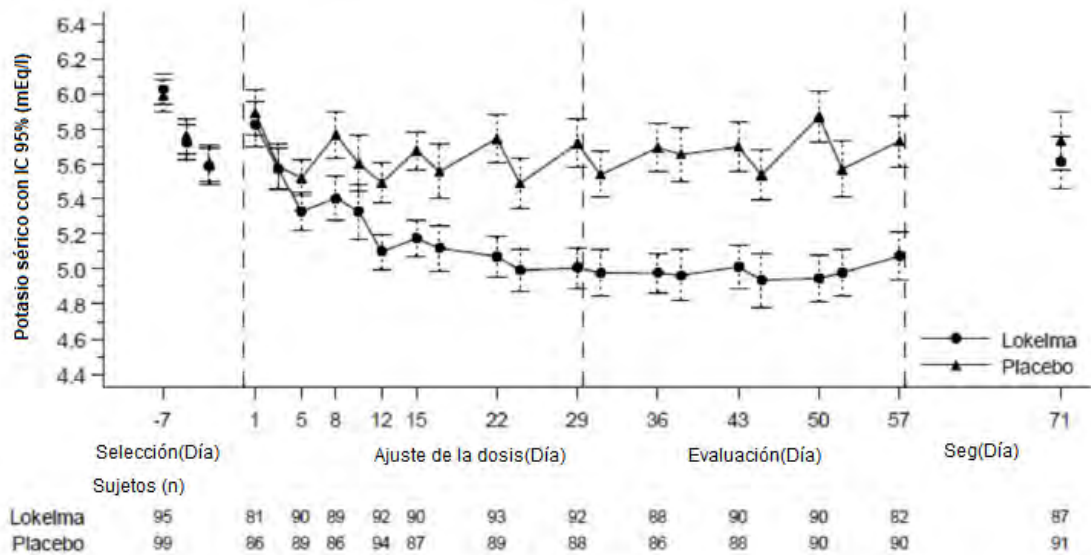


Figura 5: niveles medios de potasio antes de la diálisis a lo largo del tiempo en pacientes en hemodiálisis crónica -----



Seg - Periodo de seguimiento
 Las barras de error que se presentan corresponden a intervalos de 95% de confianza
 n = Cantidad de pacientes sin mediciones de potasio omitidas en una visita en particular

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN -----

LOKELMA (gramos)	Sobre único	Caja de 11 sobres	Caja de 30 sobres
5	NDC 0310-1105-01	NDC 0310-1105-39	NDC 0310-1105-30
10	NDC 0310-1110-01	NDC 0310-1110-39	NDC 0310-1110-30

Almacenamiento y manipulación -----

Almacenar LOKELMA a 15°C-30°C (59°F-86°F) -----

17 INFORMACIÓN PARA ASESORAMIENTO DEL PACIENTE -----

Posología -----

Indicar al paciente cómo reconstituir LOKELMA para su administración. Informar al paciente que es

necesario que beba la dosis completa [véase *Posología y administración (2.3)*]. -----

Indicar a los pacientes en diálisis que experimentan una afección aguda (por ejemplo, disminución de la ingesta oral de alimentos o líquidos, diarrea) que contacten a su profesional de la salud. Podría ser necesario ajustar la dosis [véase *Advertencias y precauciones (5.3)*]. -----

Interacciones medicamentosas -----

Aconsejar a los pacientes que toman otros medicamentos por vía oral que separen la administración de LOKELMA en por lo menos 2 horas (antes o después) [véase *Interacciones medicamentosas (7)*]. -----

Dieta -----

Aconsejar a los pacientes que realicen ajustes en su ingesta de sodio con la dieta, si corresponde [véase *Advertencias y precauciones (5.2)*]. -----

Patente de EE.UU. N°6332985, 8808750, 8877255, 8802152, 9592253 -----

© AstraZeneca 2020 -----

Fabricado por: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Wilmington, DE 19850 -----

CERTIFICADO DE PRODUCTO FARMACÉUTICO -----

LOKELMA™ (ciclosilicato de sodio y zirconio)

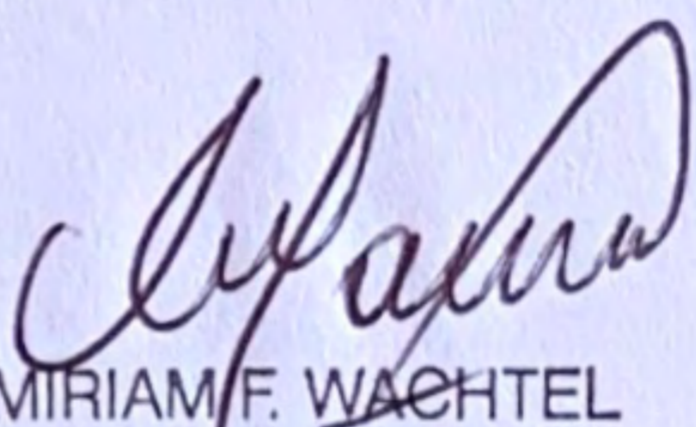
suspensión oral -----

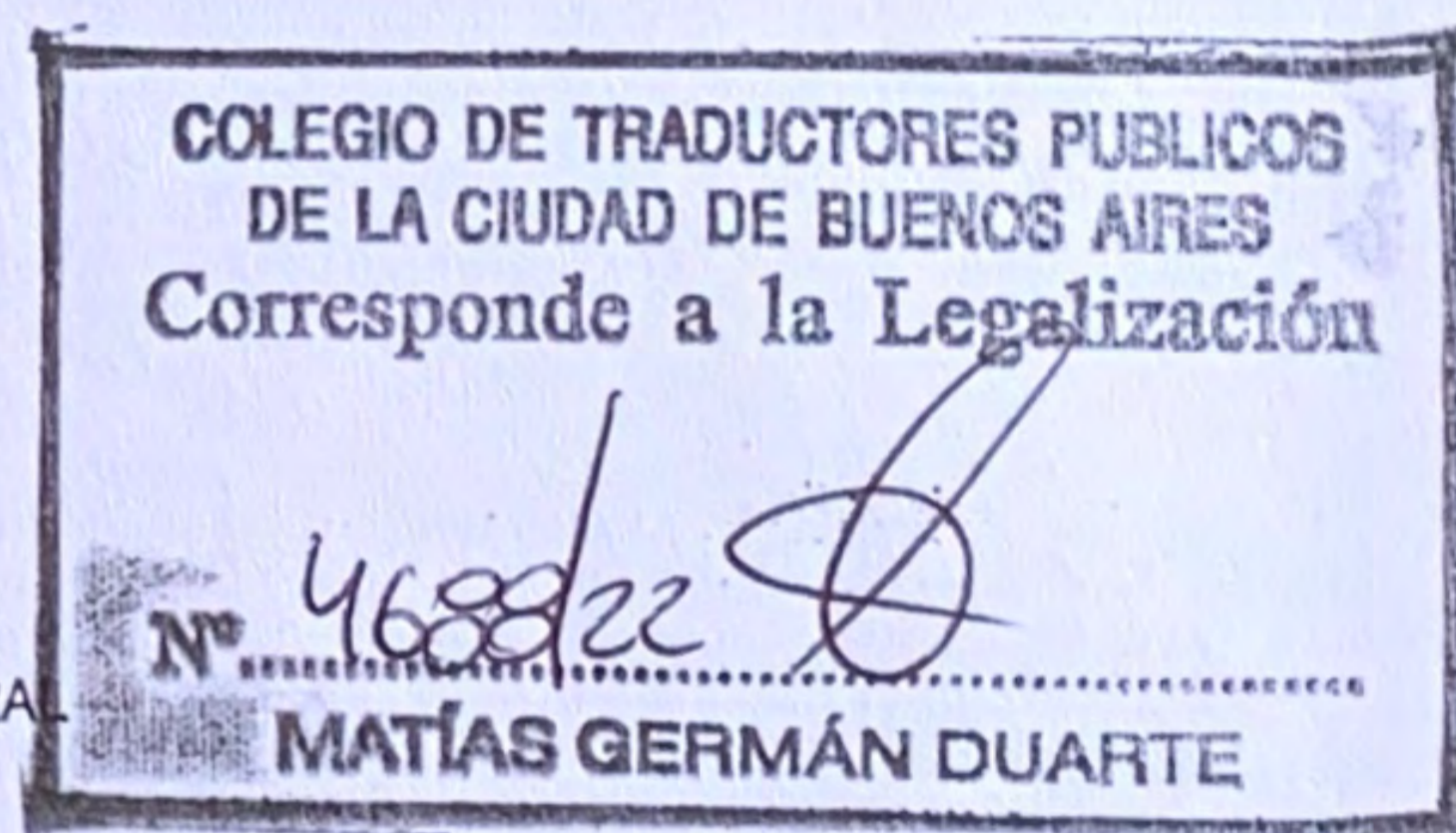
NDA 207078; Fecha de aprobación: 18 de mayo de 2018

Composición del Medicamento -----

Componente	% p/p	Función
Ciclosilicato de sodio y zirconio	100	Ingrediente activo

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA en cuarenta (40) carillas al idioma español del documento adjunto redactado en inglés que he tenido a la vista y al que me remito, en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, a los 19 días del mes de enero de 2022. -----


MIRIAM F. WACHTEL
TRADUCTORA PÚBLICA
IDIOMA INGLÉS
MAT. Tº IX - Fº 277 CAPITAL FEDERAL
INSCRIP. C.T.P.C.B.A. Nro. 2420





COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

República Argentina
Ley 20305

LEGALIZACIÓN

Por la presente, el COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES, en virtud de la facultad que le confiere el artículo 10 inc. d) de la ley 20305, certifica únicamente que la firma y el sello que aparecen en la traducción adjunta concuerdan con los correspondientes

al/a la Traductor/a Público/a **WACHTEL, MIRIAM FELISA**
que obran en los registros de esta institución, en el folio **277** del Tomo **9** en el idioma **INGLÉS**

Legalización número: **4688**

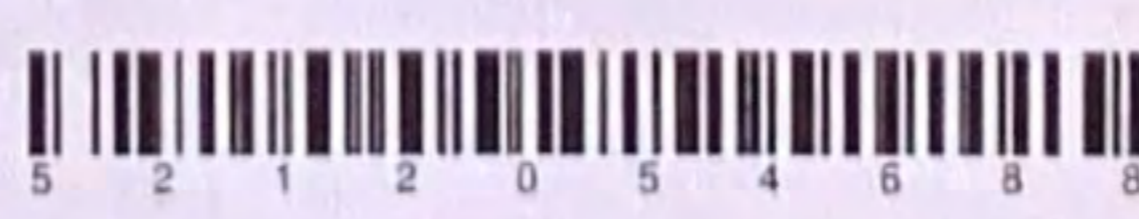
Buenos Aires, **21/01/2022**



SERGIO A. IERVASI
Jefe de Legalizaciones
Colegio de Traductores Públicos
de la Ciudad de Buenos Aires

ESTA LEGALIZACIÓN NO SE CONSIDERARÁ VÁLIDA SIN EL CORRESPONDIENTE
TIMBRADO DE CONTROL EN LA ÚLTIMA HOJA DE LA TRADUCCIÓN ADJUNTA

Control interno: **5212054688**



By virtue of the authority vested in the COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES (Buenos Aires Sworn Translators Association) by Argentine law No. 20 305 section 10(d), I hereby CERTIFY that the seal and signature affixed on the attached translation are consistent with the seal and signature on file in our records.

The Colegio de Traductores Públicos de la Ciudad de Buenos Aires only certifies that the signature and seal on the translation are genuine; it will not attest to the contents of the document.

THIS CERTIFICATION WILL BE VALID ONLY IF IT BEARS THE PERTINENT CHECK STAMP ON THE LAST PAGE OF THE ATTACHED TRANSLATION.

Vu par le COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES (Ordre des Traducteurs Officiels de la ville de Buenos Aires), en vertu des attributions qui lui ont été accordées par l'article 10, alinéa d) de la Loi n° 20.305, pour la seule légalisation matérielle de la signature et du sceau du Traductor Público (Traducteur Officiel) apposés sur la traduction du document ci-joint, qui sont conformes à ceux déposés aux archives de cette Institution.

LE TIMBRE APPOSÉ SUR LA DERNIÈRE PAGE DE LA TRADUCTION FERA PREUVE DE LA VALIDITÉ DE LA LÉGALISATION.

Il COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES (Ordine dei Traduttori abilitati della Città di Buenos Aires) CERTIFICA ai sensi dell'articolo 10, lettera d) della legge 20.305 che la firma e il timbro apposti sulla qui unita traduzione sono conformi alla firma e al timbro del Traduttore abilitato depositati presso questo Ente. Non certifica il contenuto della traduzione sulla quale la certificazione è apposta.

LA VALIDITÀ DELLA PRESENTE CERTIFICAZIONE È SUBORDINATA ALL'APPOSIZIONE DEL TIMBRO DI CONTROLLO DEL CTPCBA SULL'ULTIMA PAGINA DELL'ALLEGATA TRADUZIONE.

Por meio desta legalização, o COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES (Colégio dos Tradutores Públicos da Cidade de Buenos Aires), no uso de suas atribuições e em conformidade com o artigo 10, alínea "d", da Lei 20.305, somente reconhece a assinatura e o carimbo do Tradutor Público que subscreve a tradução em anexo por semelhança com a assinatura e o carimbo arquivados nos registros desta instituição.

A PRESENTE LEGALIZAÇÃO SÓ TERÁ VALIDADE COM A CORRESPONDENTE CHANCELA MECÂNICA APOSTA NA ÚLTIMA FOLHA DA TRADUÇÃO.

COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES (Kammer der vereidigten Übersetzer der Stadt Buenos Aires). Kraft der Befugnisse, die ihr nach Art. 10 Abs. d) von Gesetz 20.305 zustehen, bescheinigt die Kammer hiermit lediglich die Übereinstimmung der Unterschrift und des Siegelabdruckes auf der beigefügten Übersetzung mit der entsprechenden Unterschrift und dem Siegelabdruck des vereidigten Übersetzers (Traductor Público) in unseren Registern.

DIE VORLIEGENDE ÜBERSETZUNG IST OHNE DEN ENTSPRECHENDEN GEBÜHRENSTEMPEL AUF DEM LETZTEN BLATT DER BEIGEFÜGTEN ÜBERSETZUNG NICHT GÜLTIG.

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*

This public document

2. has been signed by Andrei Perlloni

3. acting in the capacity of Branch Chief, Office of Drug Security, Integrity & Response

4. bears the seal/stamp of U.S. Department of Health and Human Services

Certified

5. at Washington, D.C.

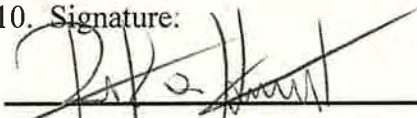
6. the twenty-seventh of July, 2020

7. by *Assistant Authentication Officer, United States Department of State*

8. No. 20033887-11

9. Seal/Stamp:

10. Signature:



Patrick O. Hatchett

ARG

United States Food and Drug Administration

Center for Drug Evaluation and Research

10903 New Hampshire Ave, Silver Spring, MD 20993, United States of America
CDERExportCertificateProgram@fda.hhs.gov - Telephone (301) 796-4950

Certificate of a Pharmaceutical Product - Approved Drug Product

Certificate Issue Date: May 28, 2020

Certificate Expiration Date: May 27, 2022

Certificate Number: ZGZP-UKT4
Importing Country: ARGENTINA

Exporting Country: UNITED STATES of AMERICA

1.	Drug Trade Name: International or National non-proprietary name (as applicable) & dosage form: LOKELMA® FOR ORAL SUSPENSION, 10 G, Powder, for suspension
1.1	Active Ingredient(s) and amount(s) per unit dose (complete quantitative composition is preferred): sodium zirconium cyclosilicate 10 GM
1.2	Is this product licensed to be placed on the market for use in the exporting country? Yes
1.3	Is this product actually on the market in the exporting country? Yes
2.A.1	Product license number & date of issue: 207078 05/18/2018
2.A.2	Product license holder name & address: Astrazeneca Pharmaceuticals LP, 1800 Concord Pike, Wilmington, DE 19803 United States of America
2.A.3	Status of Product license holder: Neither
2.A.3.1	Manufacturer name & address: Sharp Corporation, 7451 Keebler Way, Allentown, PA 18106 United States of America
2.A.4	Is a summary basis for approval appended? Yes
2.A.5	Is the attached product information, complete and consonant with the license? Yes
2.A.6	Applicant name & address for certificate (if different from the license holder): Astrazeneca Pharmaceuticals LP, One MedImmune Way, Gaithersburg, MD 20878 United States of America
2.B.4	Remarks:
3.	Does the certifying authority arrange for periodic inspection of the manufacturing plant in which the dosage form is produced? Yes
3.1	Periodicity of routine inspections (years): Pursuant to section 510(b)(3) of the Federal Food, Drug & Cosmetic Act, Inspections will occur in accordance with a risk-based schedule
3.2	Has the manufacture of this type of dosage form been inspected? Yes
3.3	Do the facilities and operations conform to GMPs as recommended by the WHO? (GMPs including 21 Code of Federal Regulations parts 210, 211, or ICH Q7A): Yes, at time of inspection, site complies with FDA cGMP
3.4	Does the information submitted by the applicant satisfy the certifying authority on all aspects of the manufacture of the product undertaken by another party? Yes

Andrei Perloni, Branch Chief
Drug Import Export Compliance Branch
Division of Global Drug Distribution and Policy
Office of Drug Security, Integrity & Response



D 00130018

ADDITIONAL MANUFACTURER INFORMATION

FOR A CDER - REGULATED HUMAN DRUG

Certificate Number: ZGZP-UKT4
Importing Country: ARGENTINA

Certificate Issue Date: May 28, 2020

Certificate Expiration Date: May 27, 2022
Exporting Country: UNITED STATES of AMERICA

Product Name: **LOKELMA® FOR ORAL SUSPENSION, 10 G. Powder, for suspension**

This attachment is to attest that the establishments listed below may manufacture, prepare, market, and legally export the products associated with the human drug identified in the CPP number listed above as of the date of this certificate issuance date. The facilities listed below are subject to the jurisdiction of FDA and are subject to periodic inspections. The last inspection at each facility showed substantial compliance with Current Good Manufacturing Practice (CGMP) regulations as required by the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act. The list of facilities may not include all sites that may manufacture, prepare, market, and legally export the product identified above, but are sites that the applicant of this request included on this certificate request to review by CDER. Any facility associated with the manufacture, preparation, or marketing of the drug that is the subject of the associated CPP that did not achieve substantial compliance with CGMPs is not listed on this declaration.


Facility Role	Facility Name	Facility Address
Packager	Sharp Corporation	7451 Keebler Way, Allentown, PA 18106
Other - Alternate Packaging Site	AndersonBreon Incorporated	4545 Assembly Drive, Rockford, IL 61109
API Manufacturer	AstraZeneca Pharmaceuticals LP	508 Wrangler Drive, Coppell, TX 75019

D 00130017

DO NOT USE IF PACKET IS TORN OR OPEN.

Directions for use:

- To open packet, cut across top.
- Empty the entire contents of the packet(s) into a drinking glass containing approximately 3 tablespoons (45 mL) of water, or more if desired.
- Stir well and drink immediately.
- If powder remains in the drinking glass, add water, stir and drink immediately. Repeat until no powder remains to ensure the entire dose is taken.



Please see package insert for dosage and other prescribing information. Keep this and all medications out of the reach of children. Store at 15°C-30°C (59°F-86°F).

LOKELMA is a registered trademark of the AstraZeneca group of companies. © AstraZeneca 2017

LOT XXXXXXXX
EXP 00MMYYYY

NDC 0310-1110-01

LOKELMA™
(sodium zirconium cyclosilicate)
for oral suspension

10g per packet

Rx Only
Manufactured by:
AstraZeneca Pharmaceuticals LP,
Wilmington, DE 19860

Each packet contains 10 g of sodium zirconium cyclosilicate.

1 PACKET

AstraZeneca 

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use LOKELMA[®] safely and effectively. See full prescribing information for LOKELMA[®].

LOKELMA[®] (sodium zirconium cyclosilicate) for oral suspension
Initial U.S. Approval: 2018

RECENT MAJOR CHANGES

Dosage and administration (2.2)	4/2020
Warnings and Precautions (5.2, 5.3)	4/2020

INDICATIONS AND USAGE

LOKELMA is a potassium binder indicated for the treatment of hyperkalemia in adults. (1)

Limitation of Use

LOKELMA should not be used as an emergency treatment for life-threatening hyperkalemia because of its delayed onset of action. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- Recommended starting dose is 10 g administered three times a day for up to 48 hours. (2.1)
- For maintenance treatment, recommended dose is 10 g once daily. Adjust dose at one-week intervals as needed (by 5 g daily) to obtain desired serum potassium target range. (2.1)

Patients on Chronic Hemodialysis

- Recommended starting dose is 5 g once daily on non-dialysis days. (2.2)

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS***1 INDICATIONS AND USAGE****2 DOSAGE AND ADMINISTRATION**

- 2.1 Recommended Dosage
- 2.2 Dosage Adjustment for Patients on Chronic Hemodialysis
- 2.3 Reconstitution and Administration

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS**4 CONTRAINDICATIONS****5 WARNINGS AND PRECAUTIONS**

- 5.1 Gastrointestinal Adverse Events in Patients with Motility Disorders
- 5.2 Edema
- 5.3 Hypokalemia in Patients on Hemodialysis

6 ADVERSE REACTIONS

- 6.1 Clinical Studies Experience

7 DRUG INTERACTIONS**8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS**

- 8.1 Pregnancy
- 8.2 Lactation
- 8.4 Pediatric Use

See full Prescribing Information for additional dosing instructions, as well as reconstitution and administration instructions for the oral suspension.

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- For oral suspension: 5 g per packet (3)
- For oral suspension: 10 g per packet (3)

CONTRAINDICATIONS

None. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Gastrointestinal Adverse Events in Patients with Motility Disorders. (5.1)
- Edema. (5.2)
- Hypokalemia in patients on hemodialysis. (5.3)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions with LOKELMA: mild to moderate edema. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact AstraZeneca at 1-800-236-9933 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

In general, other oral medications should be administered at least 2 hours before or 2 hours after LOKELMA. (2.3, 7, 12.3)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION.

Revised: 4/2020

8.5 Geriatric Use

11 DESCRIPTION**12 CLINICAL PHARMACOLOGY**

- 12.1 Mechanism of Action
- 12.2 Pharmacodynamics
- 12.3 Pharmacokinetics

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

- 13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

14 CLINICAL STUDIES

- 14.1 Study 1
- 14.2 Study 2
- 14.3 Eleven-Month Extension Study
- 14.4 Study 3
- 14.5 Study 4

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING**17 PATIENT COUNSELING INFORMATION**

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

LOKELMA is indicated for the treatment of hyperkalemia in adults.

Limitation of Use

LOKELMA should not be used as an emergency treatment for life-threatening hyperkalemia because of its delayed onset of action [see [Clinical Pharmacology \(12.2\)](#) and [Clinical Studies \(14\)](#)].

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Recommended Dosage

For initial treatment of hyperkalemia, the recommended dose of LOKELMA is 10 g administered three times a day for up to 48 hours. Administer LOKELMA orally as a suspension in water [see [Dosage and Administration \(2.3\)](#)].

For continued treatment, the recommended dose is 10 g once daily. Monitor serum potassium and adjust the dose of LOKELMA based on the serum potassium level and desired target range. During maintenance treatment, up-titrate based on the serum potassium level at intervals of 1-week or longer and in increments of 5 g. Decrease the dose of LOKELMA or discontinue if the serum potassium is below the desired target range. The recommended maintenance dose range is from 5 g every other day to 15 g daily.

2.2 Dosage Adjustment for Patients on Chronic Hemodialysis

For patients on chronic hemodialysis, administer LOKELMA only on non-dialysis days.

The recommended starting dose is 5 g once daily on non-dialysis days. Consider a starting dose of 10 g once daily on non-dialysis days in patients with serum potassium greater than 6.5 mEq/L. Monitor serum potassium and adjust the dose of LOKELMA based on the pre-dialysis serum potassium value after the long inter-dialytic interval and desired target range.

During initiation and after a dose adjustment, assess serum potassium after one week. The recommended maintenance dose range is from 5 g to 15 g once daily, on non-dialysis days.

Discontinue or decrease the dose of LOKELMA if:

- serum potassium falls below the desired target range based on the pre-dialysis value after the long interdialytic interval, or;
- the patient develops clinically significant hypokalemia

2.3 Reconstitution and Administration

In general, other oral medications should be administered at least 2 hours before or 2 hours after LOKELMA [see [Drug Interactions \(7\)](#)].

Patients should be instructed to empty the entire contents of the packet(s) into a drinking glass containing approximately 3 tablespoons of water or more if desired. Stir well and drink immediately. If powder

remains in the drinking glass, add water, stir and drink immediately. Repeat until no powder remains to ensure the entire dose is taken.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

For oral suspension: 5 g or 10 g of white powder in a foil-lined packet.

4 CONTRAINDICATIONS

None.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Gastrointestinal Adverse Events in Patients with Motility Disorders

Avoid use of LOKELMA in patients with severe constipation, bowel obstruction or impaction, including abnormal post-operative bowel motility disorders, because LOKELMA has not been studied in patients with these conditions and may be ineffective and may worsen gastrointestinal conditions.

5.2 Edema

Each 5 g dose of LOKELMA contains approximately 400 mg of sodium, but the extent of absorption by the patient is unknown. In clinical trials of LOKELMA in patients who were not on dialysis, edema was observed and was generally mild to moderate in severity and was more commonly seen in patients treated with 15 g once daily. Monitor for signs of edema, particularly in patients who should restrict their sodium intake or are prone to fluid overload (e.g., heart failure or renal disease). Advise patients to adjust dietary sodium, if appropriate. Increase the dose of diuretics as needed [see [Adverse Reactions \(6\)](#)].

In a clinical trial of LOKELMA in patients on chronic hemodialysis in which most patients were treated with doses of 5 to 10 g once daily on non-dialysis days, there was no difference in the mean change from baseline in interdialytic weight gain (a measure of fluid retention) between the LOKELMA and placebo groups.

5.3 Hypokalemia in Patients on Hemodialysis

Patients on hemodialysis may be prone to acute illness that can increase the risk of hypokalemia on LOKELMA (e.g., illnesses associated with decreased oral intake, diarrhea). Consider adjusting Lokelma dose based on potassium levels in these settings.

6 ADVERSE REACTIONS

The following adverse reactions are discussed in greater detail elsewhere in the label:

- Edema [see [Warnings and Precautions \(5.2\)](#)].

6.1 Clinical Studies Experience

Because clinical studies are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical studies of a drug cannot be directly compared to rates in the clinical studies of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The total exposure to LOKELMA in the safety and efficacy clinical trials of patients not on dialysis with hyperkalemia was 1,760 patients with 652 patients exposed to LOKELMA for at least 6 months and 507 patients exposed for at least one year.

The population (n=1,009) in the placebo-controlled trials included patients aged 22 to 96 years, females (n=454), Caucasians (n=859) and Blacks (n=130). Patients had hyperkalemia in association with comorbid diseases such as chronic kidney disease, heart failure, and diabetes mellitus.

In placebo-controlled trials in which patients who were not on dialysis were treated with once daily doses of LOKELMA for up to 28 days, edema was reported in 4.4% of patients receiving 5 g, 5.9% of patients receiving 10 g and 16.1% of patients receiving 15 g LOKELMA compared to 2.4% of patients receiving placebo. In longer-term uncontrolled trials in which most patients were maintained on doses <15 g once daily, adverse reactions of edema (edema, generalized edema and peripheral edema) were reported in 8% to 11% of patients.

Laboratory Abnormalities

In clinical trials in patients who were not on dialysis, 4.1% of LOKELMA-treated patients developed hypokalemia with a serum potassium value less than 3.5 mEq/L, which resolved with dosage reduction or discontinuation of LOKELMA. In a clinical trial of LOKELMA in patients on chronic hemodialysis, 5% of patients developed pre-dialysis hypokalemia (serum potassium <3.5 mEq/L) in both the LOKELMA and placebo groups; 3% and 1% of patients developed a serum potassium < 3.0 mEq/L in the LOKELMA and placebo groups, respectively.

7 DRUG INTERACTIONS

LOKELMA can transiently increase gastric pH. As a result, LOKELMA can change the absorption of co-administered drugs that exhibit pH-dependent solubility, potentially leading to altered efficacy or safety of these drugs when taken close to the time LOKELMA is administered. In general, other oral medications should be administered at least 2 hours before or 2 hours after LOKELMA [see [Dosage and Administration \(2.3\)](#) and [Clinical Pharmacology \(12.3\)](#)]. LOKELMA is not expected to impact systemic exposure of drugs that do not exhibit pH-dependent solubility and so spacing is not needed if it has been determined that the concomitant medication does not exhibit pH-dependent solubility.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

LOKELMA is not absorbed systemically following oral administration and maternal use is not expected to result in fetal exposure to the drug.

8.2 Lactation

Risk Summary

LOKELMA is not absorbed systemically following oral administration, and breastfeeding is not expected to result in exposure of the child to LOKELMA.

8.4 Pediatric Use

Safety and effectiveness in pediatric patients have not been established.

8.5 Geriatric Use

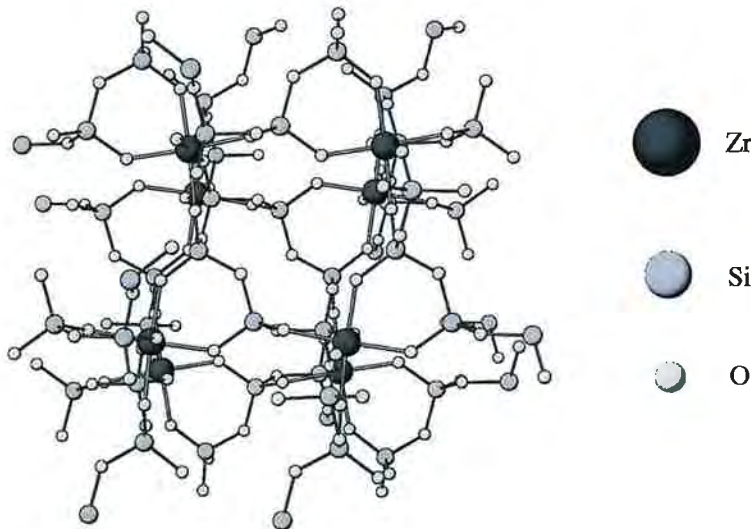
Of the total number of subjects in clinical studies of LOKELMA, 58% were age 65 and over, while 25% were 75 and over. No overall differences in safety or effectiveness were observed between these patients and younger patients.

11 DESCRIPTION

LOKELMA is a powder for oral suspension. The active ingredient in LOKELMA is sodium zirconium cyclosilicate, a potassium binder. Sodium zirconium cyclosilicate is a non-absorbed zirconium silicate that preferentially exchanges potassium for hydrogen and sodium. LOKELMA is a free flowing, odorless, insoluble white powder for oral suspension. It has a mean particle size of 20 µm and includes no more than 3% of particles with a diameter below 3 µm. Each 5 g of sodium zirconium cyclosilicate contains 400 mg of sodium.

The chemical formula of sodium zirconium cyclosilicate is $\text{Na}_{-1.5}\text{H}_{-0.5}\text{ZrSi}_3\text{O}_9 \cdot 2-3\text{H}_2\text{O}$.

Figure 1: Crystal Structure of Sodium Zirconium Cyclosilicate



12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

LOKELMA (sodium zirconium cyclosilicate) is a non-absorbed zirconium silicate that preferentially captures potassium in exchange for hydrogen and sodium. *In vitro*, LOKELMA has a high affinity for potassium ions, even in the presence of other cations such as calcium and magnesium. LOKELMA increases fecal potassium excretion through binding of potassium in the lumen of the gastrointestinal tract.

tract. Binding of potassium reduces the concentration of free potassium in the gastrointestinal lumen, thereby lowering serum potassium levels.

12.2 Pharmacodynamics

In a study in healthy adult subjects, LOKELMA administered as 5 g or 10 g once daily for four days caused a dose-dependent increase in fecal potassium excretion. Corresponding dose-dependent decreases in urinary potassium excretion and serum potassium were also observed.

In patients with hyperkalemia treated with LOKELMA 10 g three times a day for up to 48 hours, reductions in serum potassium were observed one hour after initiation of therapy; serum potassium concentrations continued to decline over the 48-hour treatment period [see [Clinical Studies \(14.2\)](#)]. In patients not continuing LOKELMA, potassium levels increased. Patients with higher starting serum potassium levels or receiving a higher dose have greater reductions in serum potassium.

LOKELMA causes a small dose-dependent increase in serum bicarbonate concentrations (1.1 mmol/L at 5 g once daily, 2.3 mmol/L at 10 g once daily and 2.6 mmol/L at 15 g once daily as compared with a mean increase of 0.6 mmol/L in patients treated with placebo). The clinical significance of this finding is unclear.

12.3 Pharmacokinetics

LOKELMA is an inorganic, insoluble compound that is not subject to enzymatic metabolism. In a clinical study in patients with hyperkalemia in which zirconium concentrations were measured in the urine and blood, zirconium concentrations were similar in treated and untreated patients (i.e., either undetectable or around the lower limit of quantification of the assay). An *in vivo* mass balance study in rats showed that LOKELMA was recovered in the feces with no evidence of systemic absorption.

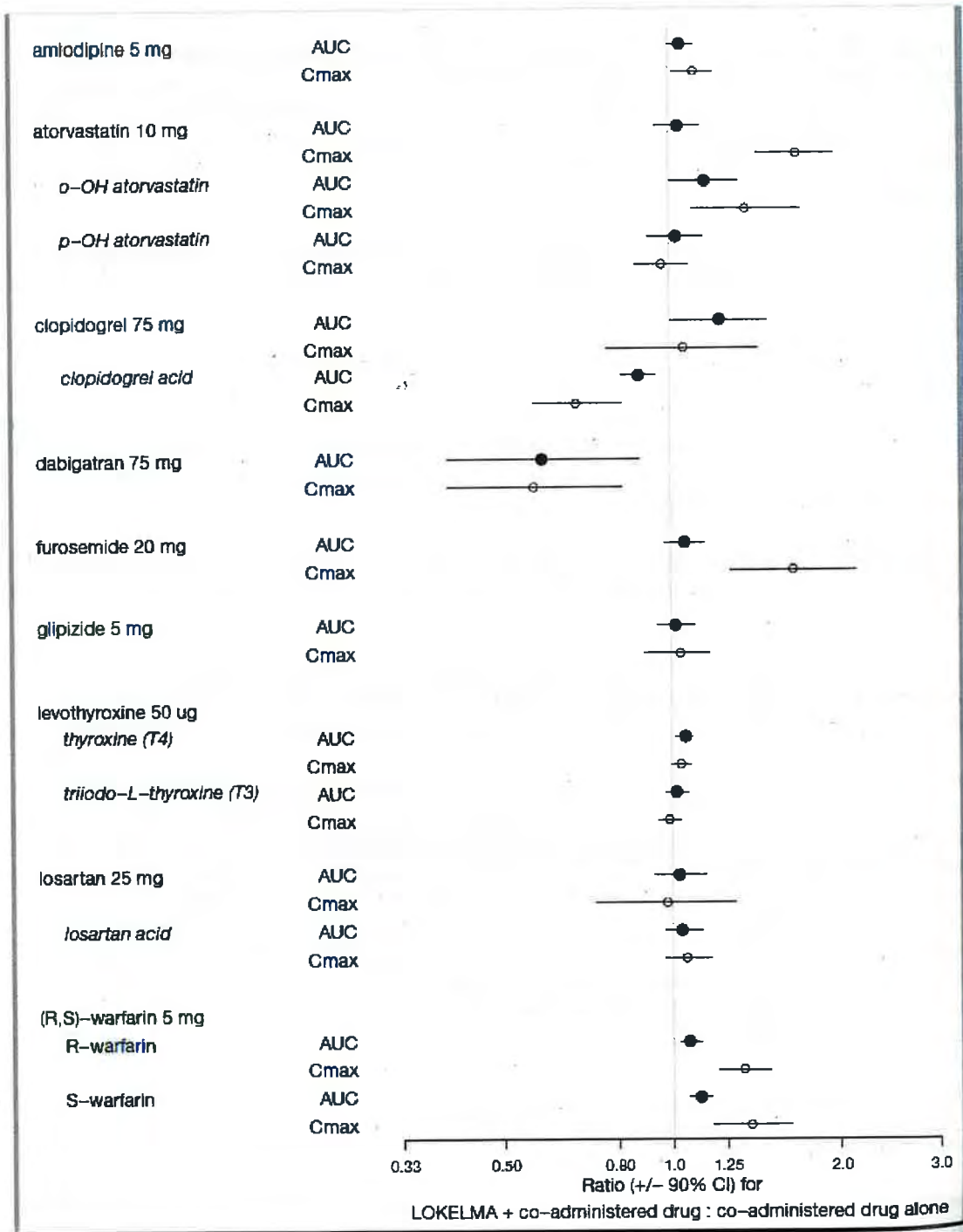
Drug Interactions

Thirty-six (36) drugs were tested to determine potential interactions with LOKELMA.

Sixteen (16) drugs tested did not show an *in vitro* interaction with LOKELMA (allopurinol, apixaban, aspirin, captopril, cyclosporine, digoxin, ethinyl estradiol, lisinopril, magnesium, metformin, phenytoin, prednisone, propranolol, quinapril, spironolactone and ticagrelor).

Nine (9) of the 20 drugs that showed an *in vitro* interaction were subsequently tested *in vivo* in healthy volunteers. Losartan, glipizide and levothyroxine did not show any changes in exposure when co-administered with LOKELMA. However, there was an increase in systemic exposure to weak acids such as furosemide and atorvastatin, and a decrease in systemic exposure to weak bases such as dabigatran when co-administered with LOKELMA, as shown in Figure 2. These changes are consistent with the hypothesis that LOKELMA, by elevating gastric pH, affects the systemic exposure of co-administered drugs whose solubility is pH-dependent [see [Drug Interactions \(7\)](#)].

Figure 2: Effects of LOKELMA on the Pharmacokinetic Exposures of Other Orally Administered Medications



13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

The following tests for mutagenic potential of sodium zirconium cyclosilicate were negative: (1) the Ames (*S. typhimurium* and *E. coli*) test; (2) chromosomal aberration assay in Chinese Hamster Ovary (CHO) cells; and (3) *in vivo* rat micronucleus assay. Given that zirconium cyclosilicate is not genotoxic, not absorbed from the gastrointestinal tract, and did not cause local gastrointestinal alterations in a chronic toxicity study in dogs, carcinogenicity studies in animals to evaluate tumorigenic potential of sodium zirconium cyclosilicate were not deemed to be necessary.

Fertility in male and female rats has been assessed at doses up to a Human Equivalent Dose (HED) of 58 g per day (the maximum feasible dose) with no adverse effects.

14 CLINICAL STUDIES

14.1 Study 1

The effectiveness of LOKELMA in lowering serum potassium was demonstrated in a two-part, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial (NCT01737697) in patients with hyperkalemia (5 to 6.5 mEq/L, mean potassium 5.3 mEq/L), Study 1.

In the first phase of the trial (the acute phase), 753 patients were randomized to receive one of four doses of LOKELMA (1.25, 2.5, 5 or 10 g) or placebo, administered three times daily for the initial 48 hours with meals.

The mean age of patients was 66 years, 59% of patients were men, and 86% were Caucasian. Approximately 60% of patients had chronic kidney disease, 10% had heart failure, 62% had diabetes mellitus and 67% were on renin angiotensin aldosterone system (RAAS) inhibitor therapy at baseline.

The primary endpoint in the acute phase was the difference in the exponential rate of change in serum potassium levels during the initial 48 hours of study drug treatment, comparing placebo-treated patients and LOKELMA-treated patients. The study met its primary endpoint demonstrating a greater reduction in serum potassium levels for the 2.5, 5 and 10 g (three times a day) dose groups compared to the placebo group ($p < 0.001$). As displayed in Table 1 for the secondary endpoint of potassium change from baseline, LOKELMA showed dose-dependent reductions in serum potassium at 2.5, 5 and 10 g. In patients administered 10 g TID, the mean serum potassium reduction was -0.7 mEq/L at 48 hours. Patients with higher starting potassium levels had a greater response to LOKELMA. LOKELMA was effective in lowering potassium levels in patients with chronic kidney disease, heart failure, diabetes mellitus and those taking RAAS inhibitor therapy.

Table 1: Study 1 - Potassium Change from Baseline to 48 hours

Mean Serum Potassium Change mEq/L (95% Confidence Intervals) Sample Size	Placebo	1.25 g TID	2.5 g TID	5 g TID	10 g TID
All Patients	-0.2 (-0.3, -0.2) n=158	-0.3 (-0.4, -0.2) n=150	-0.5 (-0.5, -0.4) n=137	-0.5 (-0.6, -0.5) n=152	-0.7 (-0.8, -0.7) n=140

Table 1: Study 1 - Potassium Change from Baseline to 48 hours

Mean Serum Potassium Change mEq/L (95% Confidence Intervals) Sample Size	Placebo	1.25 g TID	2.5 g TID	5 g TID	10 g TID
Baseline Serum Potassium >5.5 mEq/L	-0.4 (-0.6, -0.3) n=40	-0.3 (-0.5, -0.2) n=40	-0.6 (-0.7, -0.4) n=37	-0.9 (-1.0, -0.7) n=29	-1.1 (-1.3, -0.9) n=22

Patients who achieved a potassium level between 3.5 and 5 mEq/L after receiving LOKELMA during the acute phase were re-randomized to receive once daily placebo or 1.25, 2.5, 5 or 10 g of once daily LOKELMA for 12 days together with breakfast.

The primary endpoint in the maintenance phase was the difference in the exponential rate of change in serum potassium levels over the 12-day treatment interval, comparing patients receiving LOKELMA and patients receiving placebo. The study met the primary efficacy endpoint at the 5 and 10 g doses when compared with their respective placebo groups ($p < 0.01$ and $p < 0.001$).

14.2 Study 2

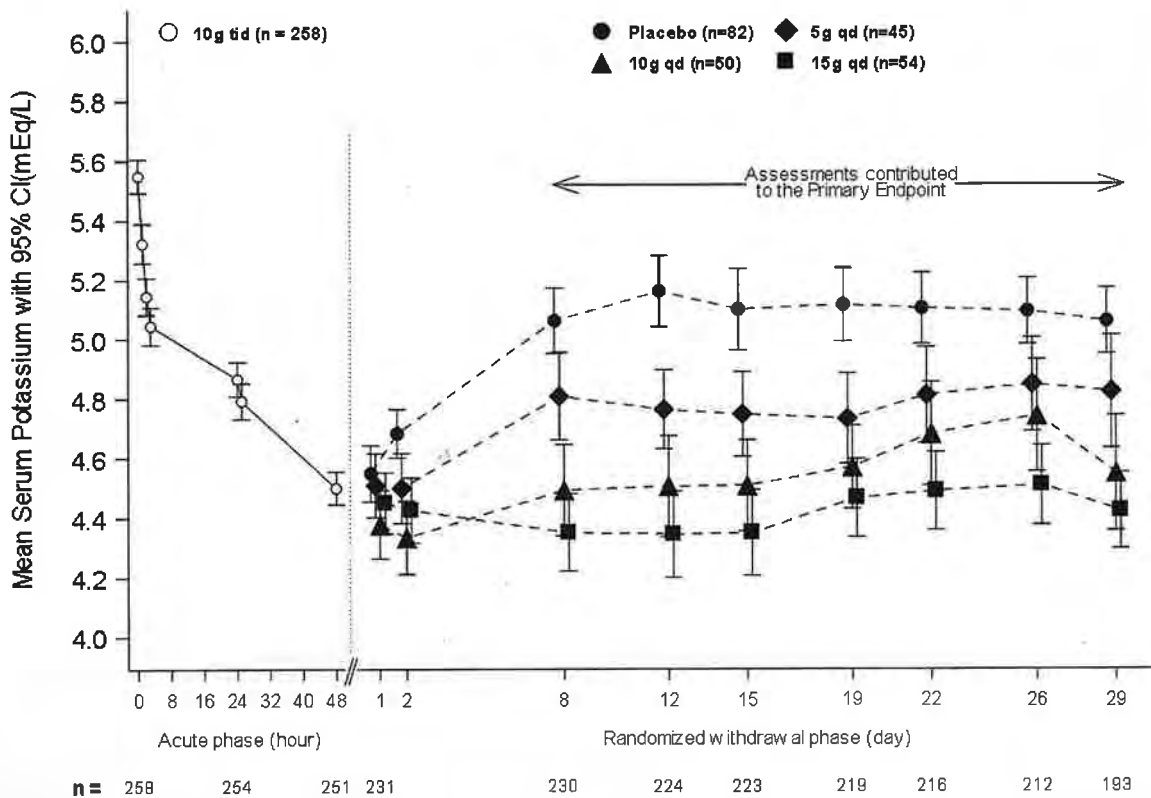
The efficacy of LOKELMA was also demonstrated in a two-part trial with an open-label acute phase and a month-long randomized, double-blind, placebo-controlled withdrawal phase (Study 2; NCT02088073).

In the open-label acute phase of Study 2, 258 patients with hyperkalemia (baseline mean 5.6 mEq/L, range 5.1 to 7.4 mEq/L) received 10 g of LOKELMA administered three times daily with meals for 48 hours. As shown in Figure 3, *left*, average serum potassium levels decreased from 5.6 to 4.5 mEq/L during treatment with LOKELMA in the acute phase.

Following the acute phase of the study, there was a double-blind randomized withdrawal phase where patients who achieved potassium levels between 3.5 and 5 mEq/L were randomized to one of three doses of LOKELMA administered once-daily for 28 days, or placebo just before breakfast. Of the patients enrolled in the acute phase, 92% achieved a potassium level within this range and were enrolled into the second phase of the trial.

The primary endpoint in the randomized withdrawal phase was the mean serum potassium value over the period from Day 8 to Day 29, comparing LOKELMA-treated and placebo-treated patients. All three doses (5, 10 and 15 g) of once daily LOKELMA maintained mean potassium at lower levels than placebo (mean serum potassium was 4.8, 4.5, and 4.4 mEq/L for the 5, 10 and 15 g dose groups, respectively, vs. 5.1 mEq/L in the placebo group, $p < 0.001$ for all doses, Figure 3, *right*). A greater proportion of patients had mean serum potassium levels in the normal range (3.5 to 5 mEq/L) while on LOKELMA than while on placebo (80%, 90% and 94% at the 5, 10 and 15 g doses, respectively, vs. 46% on placebo).

Figure 3: Study 2 - Mean Serum Potassium Levels in the Acute and Randomized Withdrawal Phases



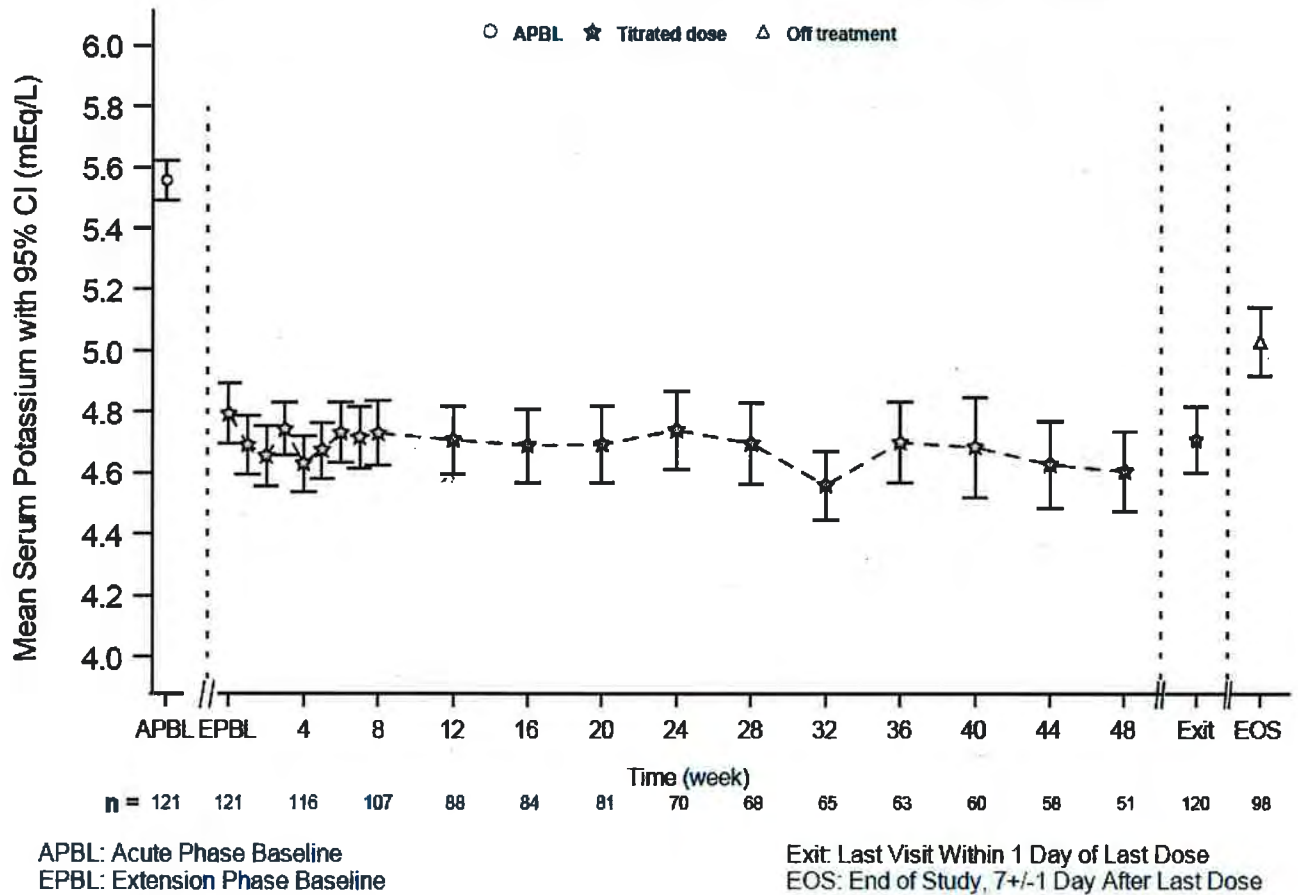
Intent-to-Treat population includes subjects with at least one valid serum potassium measurement on or after Day 8

14.3 Eleven-Month Extension Study

Patients who completed the 28-day randomized withdrawal phase had the option to continue treatment with LOKELMA, taken just before breakfast, in an open-label extension phase for up to 11 months (n=123; NCT02107092). Figure 4 shows that the treatment effect on serum potassium was maintained during continued therapy.

up
 in a double-blind, placebo-
 range 20 to 86 years) with
 (n=103303521). During the dose
 up to 1.5 g once d
 interval to achieve

Figure 4: 11-Month Open-Label Extension Phase of Study 2 – Mean Serum Potassium (mEq/L)



14.4 Study 3

LOKELMA was evaluated in an open-label 12-month study in 751 hyperkalemic patients (NCT02163499). The mean baseline potassium level in this study was 5.6 mEq/L. Following the acute phase treatment of LOKELMA 10 g three times a day, patients who achieved normokalemia (3.5-5.0 mEq/L) within 72 hours (n=746; 99%) entered the maintenance phase. For maintenance treatment, the initial dosage of LOKELMA was 5 g once daily and was adjusted to a minimum of 5 g every other day up to maximum of 15 g once daily, based on serum potassium level. The treatment effect on serum potassium was maintained during continued therapy.

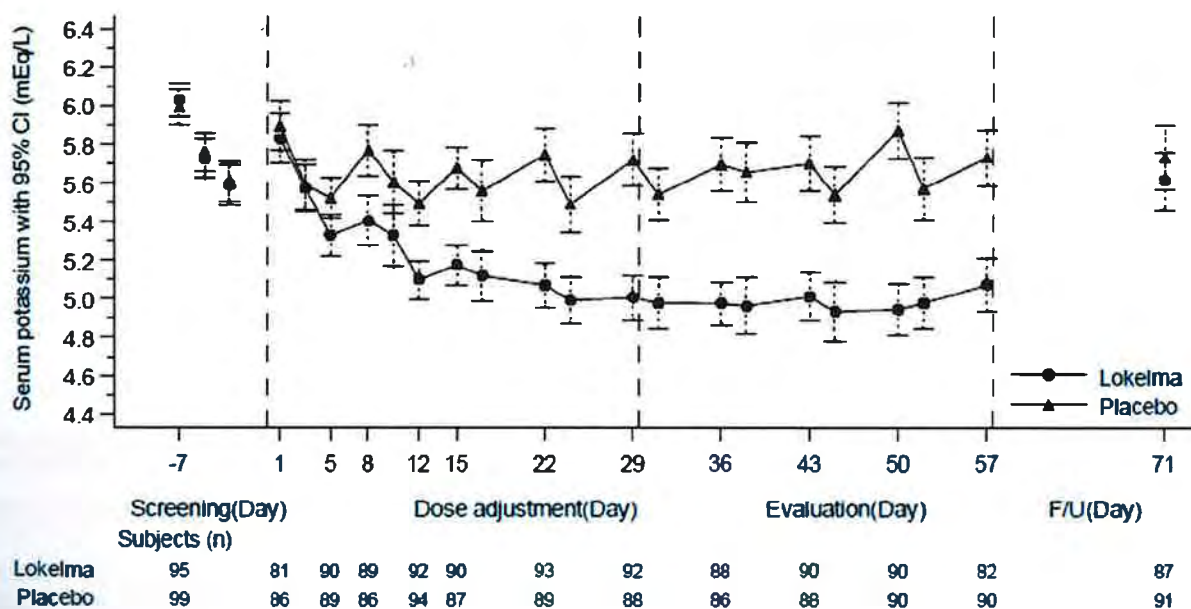
14.5 Study 4

The effectiveness of LOKELMA in lowering serum potassium was studied in a double-blind, placebo-controlled trial of 196 chronic hemodialysis patients (mean age 58 years, range 20 to 86 years) with persistent pre-dialysis hyperkalemia (mean baseline potassium 5.8 mEq/L) who were randomized to receive LOKELMA 5 g or placebo once daily on non-dialysis days (NCT03303521). During the dose adjustment period (initial 4 weeks), the dose was adjusted weekly in 5 g increments up to 15 g once daily based on pre-dialysis serum potassium measurement after the long inter-dialytic interval to achieve

pre-dialysis serum potassium level between 4.0-5.0 mEq/L. The dose reached at the end of the dose-adjustment period was maintained throughout the subsequent 4-week evaluation period.

The primary endpoint in the trial was the proportion of responders, defined as patients who maintained a pre-dialysis serum potassium between 4.0 and 5.0 mEq/L on at least 3 out of 4 dialysis treatments after the long inter-dialytic interval and who did not receive rescue therapy during the evaluation period. A greater proportion of patients were responders in the LOKELMA arm as compared to placebo (41% vs 1%, respectively; $p < 0.001$). The treatment effect on mean pre-dialysis serum potassium levels was maintained during continued treatment. Mean pre-dialysis serum potassium levels during the study are presented in Figure 5.

Figure 5: Mean Pre-Dialysis Serum Potassium Levels Over Time in Patients on Chronic Hemodialysis



F/U - follow-up period
 The displayed error bars correspond to 95% confidence intervals.
 n = Number of patients with non-missing potassium measurements at a particular visit.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

LOKELMA (sodium zirconium cyclosilicate) for oral suspension is supplied as a white powder in foil-lined packets as follows:

LOKELMA (grams)	Single Packet	Box of 11 Packets	Box of 30 Packets
5	NDC 0310-1105-01	NDC 0310-1105-39	NDC 0310-1105-30

LOKELMA (grams)	Single Packet	Box of 11 Packets	Box of 30 Packets
10	NDC 0310-1110-01	NDC 0310-1110-39	NDC 0310-1110-30

Storage and Handling

Store LOKELMA at 15°C-30°C (59°F-86°F).

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Dosing

Instruct the patient how to reconstitute LOKELMA for administration. Inform the patient that it is necessary to drink the full dose [see [Dosage and Administration \(2.3\)](#)].

Instruct dialysis patients who experience acute illness (e.g., decreased oral intake of food or fluids, diarrhea) to contact the health care provider. The dose of Lokelma may need to be adjusted. [see [Warnings and Precautions \(5.3\)](#)].

Drug Interactions

Advise patients who are taking other oral medications to separate dosing of LOKELMA by at least 2 hours (before or after) [see [Drug Interactions \(7\)](#)].

Diet

Advise patients to adjust dietary sodium, if appropriate [see [Warnings and Precautions \(5.2\)](#)].

U.S. Patent No: 6332985, 8808750, 8877255, 8802152, 9592253

© AstraZeneca 2020

Manufactured by: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Wilmington, DE 19850

CERTIFICATE OF PHARMACEUTICAL PRODUCT**LOKELMA™ (sodium zirconium cyclosilicate) oral suspension****NDA 207078; Approval Date: May 18, 2018****Composition of the Drug Product**

Component	% w/w	Function
Sodium Zirconium Cyclosilicate	100	Active ingredient

TRADUCCIÓN PÚBLICA -----

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961) -----

1. País: United States of America -----

Este documento público -----

2. ha sido firmado por Andrei Perlloni -----

3. quien actúa en calidad de Jefe de División, Oficina
de Seguridad, Integridad y Respuesta de Medicamentos

4. está provisto del sello/timbre del Departamento
de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos -

Certificado -----

5. en Washington, D.C. -----

6. el veintisiete de julio de 2020 -----

7. por el *Funcionario Adjunto de Autenticación,*
Departamento de Estado de los Estados Unidos -----

8. No. 20033887-11 -----

9. Sello/timbre: -----

10. Firma: [consta firma] -----

Patrick O. Hatchett -----

Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos-----

Centro para la Evaluación e Investigación de Medicamentos -----

10903 New Hampshire Avenue, Silver Spring, MD 20993, Estados Unidos de América-----

CDERExportCertificateProgram@fda.hhs.gov - Teléfono: (301) 796-4950 -----

CERTIFICADO DE UN PRODUCTO FARMACÉUTICO - MEDICAMENTO APROBADO-----

Fecha de emisión del certificado: 28 de mayo 2020-----

Certificado No.: ZGZP-UKT4 -----

Fecha de vencimiento del certificado: 27 de mayo 2022-----

País importador: ARGENTINA-----

País exportador: ESTADOS UNIDOS DE AMÉRICA-----

1. Denominación común Internacional o Nacional (si corresponde) y forma farmacéutica:

LOKELMA® PARA SUSPENSIÓN ORAL, 10 G, Polvo para suspensión-----

1.1. Principio(s) activo(s) y cantidad(es) por unidad de dosis (se prefiere composición
cuantitativa completa): **ciclosilicato de sodio y zirconio 10 GM-----**

1.2 ¿Está este producto autorizado a ser colocado en el mercado del país exportador? -

SÍ -----

1.3 ¿Está este producto en el mercado del país exportador actualmente? - **Sí**-----

2A.1 Número de licencia del producto y fecha de emisión: **207078 - 18/05/208**-----

2A.2 Titular de la licencia del producto, nombre y dirección: **Astrazeneca
Pharmaceuticals LP, 1800 Concord Pike, Wilmington, DE 19803, United States of America**

2A.3 Condición del titular de la licencia del producto: **Ninguna** -----

2A.3.1 Nombre y dirección del fabricante: **Sharp Corporation, 7451 Keebler Way,
Allentown, PA 18106, United States of America**-----

2A.4 ¿Se adjunta base resumida aprobada? - **Sí**-----

2A.5 ¿Se encuentra la información adjunta del producto completa y en consonancia con
la licencia? - **Sí** -----

2A.6 Nombre y dirección de solicitante del certificado (si es diferente del titular de
la autorización): **AstraZeneca Pharmaceuticals LP, One MedImmune Way, Gaithersburg, MD
20878, United States of America**-----

2B.4 Observaciones-----

3. ¿Efectúa la autoridad certificadora inspecciones periódicas de la planta de
fabricación en la que se elabora la forma farmacéutica? - **Sí** -----

3.1 Periodicidad de las inspecciones de rutina (años): **Conforme la Sección 510(h)(3) de la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos, las inspecciones se realizarán bajo un cronograma basado en el riesgo.** -----

3.2 ¿Se ha inspeccionado la fabricación de este tipo de forma farmacéutica? - **Sí**-----

3.3 ¿Cumplen las instalaciones y operaciones con las Buenas Prácticas de Manufactura (GMP) como recomienda la Organización Mundial de la Salud (OMS)? (GMP incluyendo 21 CFR Partes 210, 211 o ICH Q7A)- **Sí, al momento de la inspección, la planta cumple con las CGMP de los EE.UU.**-----

3.4 ¿Satisface la información presentada por el solicitante a la autoridad certificadora en todos los aspectos de la fabricación del producto realizada por terceros? - **Sí** ---

[Consta firma]-----

Andrei Perlloni, Jefe de División-----

División de Cumplimiento de Importación y Exportación de Medicamentos-----

División de Distribución y Política Global de Medicamentos-----

Oficina de Seguridad, Integridad y Respuesta de Medicamentos-----

Este certificado cumple con el formato recomendado por la Organización Mundial de la Salud revisado el 1º de octubre de 2017. Sitio web: www.who.int -----

[Consta oblea acordelada]-----

Departamento de Salud y Servicios Humanos EE.UU.-----

INFORMACIÓN ADICIONAL DEL FABRICANTE-----

PARA UN MEDICAMENTO HUMANO REGULADOR POR CDER-----

Fecha de emisión del certificado: 28 de mayo 2020-----

Certificado No.: ZGZP-UKT4 -----

Fecha de vencimiento del certificado: 27 de mayo 2022-----

País importador: ARGENTINA-----

Nombre del Producto: **LOKELMA® PARA SUSPENSIÓN ORAL, 10 G, Polvo para suspensión**-----

El presente adjunto es para certificar que los establecimientos mencionados a continuación pueden fabricar, preparar, comercializar y legalmente exportar los productos asociados con el medicamento humano identificado en el número del Certificado de Producto Farmacéutico (CPP) mencionado precedentemente a partir de la fecha de la fecha de emisión de este certificado. Las instalaciones mencionadas precedentemente están sujetas a la jurisdicción de la FDA y sujetas a inspecciones periódicas. La última inspección en cada instalación presentó un cumplimiento sustancial de las regulaciones de las Buenas Prácticas de Manufactura Actuales (CGMP) como lo requiere la Ley Federal de Alimentos, Medicamentos y Cosméticos. La lista de instalaciones puede no incluir todas las plantas que fabrican, preparan, comercializan, y legalmente exportan el producto identificado precedentemente, pero son plantas que el solicitante de esta solicitud incluyó en este certificado solicitó revisar por CDER. Cualquier instalación asociada con la fabricación, preparación, o comercialización del medicamento sujeto, asociado al CPP que no alcanzó un cumplimiento sustancial con las CGMPs no se menciona en esta declaración.

Rol de la instalación	Nombre de la instalación	Dirección de la instalación
Envasador	Sharp Corporation	7451 Keebler Way, Allentown, PA 18106
Otro - Planta alternativa de envase	AndersonBrecon Incorporated	4545 Assembly Drive, Rockford, IL 61109
Fabricante de IFA	AstraZeneca Pharmaceuticals LP	508 Wrangler Drive, Coppell, TX 75019

[Rótulo] -----

NDC 0310-1110-01 -----

LOKELMA™ -----

ciclosilicato de sodio y zirconio -----

para suspensión oral -----

10 g por sobre -----

Venta bajo receta -----

Fabricado por: -----

AstraZeneca Pharmaceuticals LP -----

Wilmington, DE 19803 -----

Cada sobre contiene 10 g de ciclosilicato de sodio y

zirconio -----

1 SOBRE -----

AstraZeneca -----

[Rótulo] -----

NO USAR SI EL SOBRE ESTÁ RASGADO O ABIERTO -----

Instrucciones de uso: -----

- Para abrir el sobre, cortar en la parte superior.
- Vaciar el contenido completo del sobre en un vaso que contenga aproximadamente 3 cucharadas soperas (45 ml) de agua, o más si se desea. -----



- Mezclar bien y beber de inmediato. -----

• Si persiste polvo en el vaso, agregar agua, mezclar y beber de inmediato. -----
Repetir hasta que no quede polvo para asegurar que se tomó la dosis completa. -----
Ver prospecto para posología y otra información de prescripción. -----
Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños. -----
Almacenar a 15°C-30°C (59°F-86°F). -----
LOKELMA es una marca registrada del grupo de empresas de AstraZeneca. ©AstraZeneca 2017. -----
Lote XXXXXXXXX -----
VEN DDMMMAAAA -----
[Código de barras] N (01) 1 03 0310 1110 01 0 -----

[Estuche] -----
[Frente] -----
NDC 0310-1110-01 -----
Contiene 30 sobres -----
LOKELMA™ -----
ciclosilicato de sodio y zirconio -----
para suspensión oral -----
10 g por sobre -----
Venta bajo receta -----
AstraZeneca -----
[Solapa] -----

LOKELMA™ -----
ciclosilicato de sodio y zirconio -----
para suspensión oral -----
10 g por sobre -----
Contiene 30 sobres -----
[Lateral derecho] -----

LOKELMA™ -----
ciclosilicato de sodio y zirconio -----
para suspensión oral -----
10 g por sobre -----
Contiene 30 sobres -----
[Lateral izquierdo] -----

LOKELMA™ -----
ciclosilicato de sodio y zirconio -----
para suspensión oral -----
10 g por sobre -----
Contiene 30 sobres -----
[Código de barras] N (01) 1 03 0310 1110 01 0 -----
[Consta texto ilegible] -----
[Reverso] -----

LOKELMA™ -----
[Consta texto ilegible] -----

Instrucciones de uso: -----
• Para abrir el sobre, cortar en la parte superior.

• Vaciar el contenido completo del sobre en un vaso que contenga aproximadamente 3 cucharadas soperas (45 ml) de agua, o más si se desea. -----



• Mezclar bien y beber de inmediato. -----
• Si persiste polvo en el vaso, agregar agua, mezclar y beber de inmediato. -----
Repetir hasta que no quede polvo para asegurar que se tomó la dosis completa. -----

Ver prospecto para posología y otra información de prescripción. -----

Mantener este y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños. -----

Almacenar a 15°C-30°C (59°F-86°F). -----

LOKELMA es una marca registrada del grupo de empresas de AstraZeneca. ©AstraZeneca 2017. -----

Fabricado por: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Wilmington, DE 19850 -----

PUNTOS SOBRESALIENTES DE LA INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR -----

Estos puntos sobresalientes no incluyen toda la información necesaria para utilizar LOKELMA® de

manera segura y efectiva. Véase la Información para
prescribir completa de LOKELMA® -----

LOKELMA® (ciclosilicato de sodio y circonio) para
suspensión oral -----

Aprobación inicial en EE.UU.: 2018 -----

CAMBIOS MAYORES RECIENTES -----

Posología y administración (2.2) 4/2020 -----

Advertencias y precauciones (5.2, 5.3) 4/2020 -----

INDICACIONES Y USO -----

LOKELMA es un fijador de potasio indicado para el
tratamiento de la hiperpotasemia en adultos. (1) ---

Limitación del uso -----

LOKELMA no se debe utilizar como tratamiento de
emergencia para la hiperpotasemia potencialmente
fatal por el comienzo tardío de su acción. (1) -----

POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN -----

- La dosis inicial recomendada es de 10 g
administrados tres veces por día hasta por 48
horas. (2.1) -----
- Para el tratamiento de mantenimiento, la dosis
recomendada es de 10 g una vez por día. Ajustar la
dosis (en 5 g diarios) a intervalos semanales,
según sea necesario, para obtener el rango de
potasio sérico deseado. (2.1) -----

Pacientes en hemodiálisis crónica -----

- La dosis inicial recomendada es 5 g una vez por día en los días sin diálisis. (2.2) -----

Véanse instrucciones adicionales para la prescripción, así como para la reconstitución y administración de la suspensión oral en la información para prescribir completa. -----

FORMAS FARMACÉUTICAS Y POTENCIAS -----

- Para suspensión oral: 5 g por sobre (3) -----
- Para suspensión oral: 10 g por sobre (3) -----

CONTRAINDICACIONES -----

Ninguna (4) -----

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES -----

- Eventos adversos gastrointestinales en pacientes con trastornos de la motilidad. (5.1) -----
- Edema. (5.2) -----
- Hipopotasemia en pacientes en hemodiálisis (5.3) -

REACCIONES ADVERSAS -----

Las reacciones adversas más frecuentes con LOKELMA: edema leve a moderado. (6.1) -----

Para informar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, contactar a AstraZeneca en el 1-800-236-9933 o a la FDA en el 1-800-FDA-1088 o www.fda.gov/medwatch. ---

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS -----

En general, otros medicamentos para administración oral se deben tomar al menos 2 horas antes o 2 horas después de LOKELMA. (2.3, 7, 12.3) -----

Véase EN 17 la INFORMACIÓN PARA ASESORAMIENTO DEL PACIENTE. -----

Revisado: 4/2020 -----

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR COMPLETA: CONTENIDO* ---

1 INDICACIONES Y USO -----

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN -----

2.1 Posología recomendada -----

2.2 Ajuste de la dosis para pacientes en hemodiálisis crónica -----

2.3 Reconstitución y Administración -----

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y POTENCIAS -----

4 CONTRAINDICACIONES -----

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES -----

5.1 Eventos adversos gastrointestinales en pacientes con trastornos de la motilidad -----

5.2 Edema -----

5.3 Hipopotasemia en pacientes en hemodiálisis -----

6 REACCIONES ADVERSAS -----

6.1 Experiencia de estudios clínicos -----

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS -----

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS -----

8.1 Embarazo -----

8.2 Lactancia -----

8.4	Uso en pediatría	-----
8.5	Uso en geriatría	-----
11	DESCRIPCIÓN	-----
12	FARMACOLOGÍA CLÍNICA	-----
12.1	Mecanismo de acción	-----
12.2	Farmacodinamia	-----
12.3	Farmacocinética	-----
13	TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA	-----
13.1	Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad	-----
14	ESTUDIOS CLÍNICOS	-----
14.1	Estudio 1	-----
14.2	Estudio 2	-----
14.3	Estudio de extensión de once meses	-----
14.4	Estudio 3	-----
14.5	Estudio 4	-----
16	PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN	-----
17	INFORMACIÓN PARA ASESORAMIENTO DEL PACIENTE	-----
*	Las secciones o subsecciones omitidas de la información para prescribir completa no se enumeran.	-----

	INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR COMPLETA	-----
1	INDICACIONES Y USO	-----
	LOKELMA está indicado para el tratamiento de la hiperpotasemia en adultos.	-----

Limitación del uso -----

LOKELMA no se debe utilizar como tratamiento de emergencia para la hiperpotasemia potencialmente fatal por el comienzo tardío de su acción [véase *Farmacología clínica* (12.2) y *Estudios clínicos* (14)]. -----

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN -----

2.1 Posología recomendada -----

Para el tratamiento inicial de la hiperpotasemia, la dosis recomendada de LOKELMA es 10 g administrados tres veces por día hasta por 48 horas. Administrar LOKELMA por vía oral como una suspensión en agua [véase *Posología y administración* (2.3)]. -----

Para el tratamiento continuo, la dosis recomendada es de 10 g una vez por día. Controlar el potasio sérico y ajustar la dosis de LOKELMA según el nivel sérico de potasio y el rango objetivo deseado. Durante el tratamiento de mantenimiento, realizar ajustes crecientes en incrementos de 5 g, según el nivel sérico de potasio, a intervalos semanales. Disminuir la dosis de LOKELMA o discontinuarla si el potasio sérico se encuentra por debajo del rango objetivo deseado. El rango de dosis de mantenimiento recomendado es desde 5 g en días alternos hasta 15 g diarios. -----

2.2 Ajuste de la dosis para pacientes en hemodiálisis crónica -----

Para pacientes en hemodiálisis crónica, administrar LOKELMA solamente en los días sin diálisis. -----

La dosis inicial recomendada es de 5 g una vez por día en los días sin diálisis. Considere una dosis inicial de 10 g una vez por día en los días sin diálisis en pacientes con potasio sérico mayor de 6,5 mEq/l. Controlar el potasio sérico y ajustar la dosis de LOKELMA según el valor de potasio sérico previo a la diálisis después del intervalo interdialítico prolongado y el rango objetivo deseado. -----

Durante el inicio y después de un ajuste de la dosis, evaluar el potasio sérico al cabo de una semana. El rango de dosis de mantenimiento recomendado es de 5 g a 15 g una vez por día en los días sin diálisis. -
Discontinuar o disminuir la dosis de LOKELMA si: ---

- El potasio sérico disminuye por debajo del rango objetivo deseado sobre la base del valor previo a la diálisis después del intervalo interdialítico prolongado o -----
- El paciente presenta hipopotasemia clínicamente significativa -----

2.3 Reconstitución y administración -----

En general, otros medicamentos para administración oral se deben tomar al menos 2 horas antes o 2 horas

después de LOKELMA [véase *Interacciones medicamentosas* (7)]. -----

Indicar a los pacientes que vacíen el contenido completo del sobre en un vaso que contenga aproximadamente 3 cucharadas soperas de agua o más si se desea. Mezclar bien y beber de inmediato. Si persiste polvo en el vaso, agregar agua, mezclar y beber de inmediato. Repetir hasta que no quede polvo para asegurar que se ha tomado la dosis completa. --

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y POTENCIAS -----

Para suspensión oral: 5 o 10 g de polvo blanco en un sobre con papel de aluminio. -----

4 CONTRAINDICACIONES -----

Ninguna. -----

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES -----

5.1 Eventos adversos gastrointestinales en pacientes con trastornos de la motilidad -----

Se debe evitar el uso de LOKELMA en pacientes con estreñimiento severo, obstrucción o impactación intestinal, incluyendo trastornos posoperatorios de la motilidad intestinal anormales, porque no se ha estudiado LOKELMA en pacientes con estas afecciones y podría ser inefectivo y agravar las afecciones gastrointestinales. -----

5.2 Edema -----

Cada dosis de 5 g de LOKELMA contiene aproximadamente 400 mg de sodio, pero se desconoce la magnitud de la absorción por el paciente. En estudios clínicos de LOKELMA en pacientes que no se encontraban en diálisis se observó edema, generalmente de leve a moderado y con mayor frecuencia, en pacientes tratados con 15 g una vez por día. Se deben controlar los signos clínicos de edema, particularmente en pacientes que deben limitar su ingesta de sodio o que son propensos a presentar sobrecarga de líquidos (por ejemplo, con insuficiencia cardíaca o enfermedad renal). Se debe aconsejar a los pacientes que ajusten su ingesta dietética de sodio, si corresponde. Aumentar la dosis de diuréticos según sea necesario [véase *Reacciones adversas (6)*]. -----

En un estudio clínico de LOKELMA en pacientes en hemodiálisis crónica en el cual la mayoría de los pacientes fueron tratados con dosis de 5 a 10 g una vez por día en los días sin diálisis, no se observaron diferencias en la media de cambio con respecto a la evaluación basal en el aumento de peso interdialítico (una medición de la retención de líquidos) entre los grupos tratados con LOKELMA y con placebo. -----

5.3 Hipopotasemia en pacientes en hemodiálisis -----

Los pacientes en hemodiálisis pueden ser propensos a presentar afecciones agudas que pueden aumentar el riesgo de hipopotasemia durante el tratamiento con LOKELMA (por ejemplo, enfermedades asociadas con disminución de la ingesta oral, diarrea). Se debe considerar el ajuste de la dosis de LOKELMA según los niveles de potasio en estos contextos. -----

6 REACCIONES ADVERSAS -----

Las siguientes reacciones adversas se comentan con más detalle en otras secciones de la etiqueta: -----

- Edema [*véase Advertencias y precauciones (5.2)*] --

6.1 Experiencia de estudios clínicos -----

Debido a que los estudios clínicos se realizan en condiciones extremadamente variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de estudios clínicos de otro fármaco y tal vez no reflejen las tasas observadas en la práctica. -----

La exposición total a LOKELMA en los estudios clínicos de seguridad y eficacia de pacientes con hiperpotasemia que no se encontraban en diálisis fue de 1.760 pacientes con 652 expuestos a LOKELMA durante al menos 6 meses y 507 expuestos durante al menos un año. -----

La población (n=1.009) en los estudios controlados con placebo incluyó pacientes de 22 a 96 años, mujeres (n=454), caucásicos (n=859) y negros (n=130). Los pacientes tuvieron hiperpotasemia en asociación con afecciones concomitantes como enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca y diabetes mellitus. En estudios controlados con placebo en los cuales los pacientes no se encontraban en diálisis fueron tratados con dosis de LOKELMA una vez por día hasta por 28 días, se informó edema en 4,4% de ellos pacientes que recibieron 5 g, 5,9% de pacientes que recibieron 10 g y 16,1% de los que recibieron 15 g de LOKELMA en comparación con 2,4% de los pacientes que recibieron placebo. En estudios no controlados de plazos más prolongados en los cuales la mayoría de los pacientes se mantenían con dosis <15 g una vez por día, se informaron reacciones adversas de edema (edema, edema generalizado y edema periférico) en 8% a 11% de los pacientes. -----

Anomalías de laboratorio -----

En estudios clínicos en pacientes que no se encontraban en diálisis, 4,1% de los pacientes tratados con LOKELMA presentaron hipopotasemia, con un valor de potasio sérico menor de 3,5 mEq/l, que se resolvió con disminución o discontinuación de la dosis de LOKELMA. En un estudio clínico de LOKELMA

en pacientes en hemodiálisis crónica, 5% de los pacientes presentaron hipopotasemia antes de la diálisis (potasio sérico <3,5 mEq/l) tanto en los grupos de LOKELMA como en los de placebo; 3% y 1% de los pacientes presentaron niveles de potasio sérico <3,0 mEq/l en los grupos de LOKELMA y placebo, respectivamente. -----

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS -----

LOKELMA puede aumentar transitoriamente el pH gástrico. En consecuencia, LOKELMA puede modificar la absorción de fármacos administrados en forma concomitante con solubilidad dependiente del pH y potencialmente podría dar lugar a alteración de la eficacia o seguridad de estos fármacos cuando se toman cerca de la hora de administración de LOKELMA. En general, otros medicamentos para administración oral se deben administrar por lo menos 2 horas antes o 2 horas después de LOKELMA [véase *Posología y Administración (2.3)* y *Farmacología clínica (12.3)*]. No se espera que LOKELMA influya en la exposición sistémica de fármacos que no exhiben solubilidad dependiente del pH, por lo que no se necesita un espaciamiento si se ha determinado que la medicación concomitante no tiene solubilidad dependiente del pH.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS -----

8.1 Embarazo -----

Resumen del riesgo -----

LOKELMA no se absorbe sistémicamente después de la administración oral y no se cree que el uso materno produzca exposición fetal al fármaco. -----

8.2 Lactancia -----

Resumen del riesgo -----

LOKELMA no se absorbe sistémicamente después de la administración oral y no se cree que el amamantamiento produzca exposición del niño a LOKELMA. -----

8.4 Uso en pediatría -----

No se han establecido la seguridad y la efectividad en pacientes pediátricos. -----

8.5 Uso en geriatría -----

Sobre la cantidad total de sujetos en estudios clínicos con LOKELMA, 58% tenían 65 años o más, mientras que 25% tenían 75 años o más. No se observaron diferencias en la seguridad o la efectividad entre estos pacientes y otros más jóvenes. -----

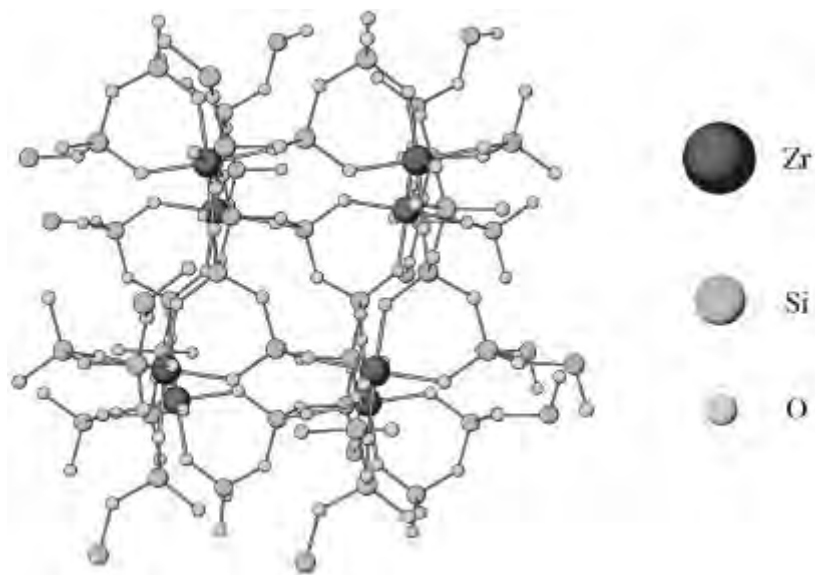
11 DESCRIPCIÓN -----

LOKELMA es un polvo para suspensión oral. El ingrediente activo de LOKELMA es ciclosilicato de sodio y zirconio, un fijador de potasio. El

ciclosilicato de sodio y zirconio es un silicato de zirconio no absorbido que intercambia potasio por hidrógeno y sodio de manera preferencial. LOKELMA es un polvo blanco de flujo libre, inodoro e insoluble para suspensión oral. El tamaño medio de sus partículas es de 20 μm e incluye no más de 3% de partículas con un diámetro menor de 3 μm . Cada 5 g de ciclosilicato de sodio y zirconio contienen 400 mg de sodio. -----

La fórmula química del ciclosilicato de sodio y zirconio es $\text{Na}_{1.5}\text{H}_{0.5}\text{ZrSi}_3\text{O}_9 \cdot 2-3\text{H}_2\text{O}$. -----

Figura 1: Estructura cristalina del ciclosilicato de sodio y zirconio -----



12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA -----

12.1 Mecanismo de acción -----

LOKELMA (ciclosilicato de sodio y zirconio) es un silicato de zirconio no absorbido que captura potasio

de manera preferencial y lo intercambia por hidrógeno y sodio. *In vitro*, LOKELMA tiene elevada afinidad por los iones de potasio, incluso en presencia de otros cationes como calcio y magnesio. LOKELMA aumenta la excreción fecal de potasio mediante la captura de potasio en la luz del tracto gastrointestinal. La captura de potasio disminuye la concentración de potasio libre en la luz gastrointestinal, con lo que disminuyen los niveles séricos de potasio. -----

12.2 Farmacodinamia -----

En un estudio en sujetos adultos sanos, LOKELMA administrado en dosis de 5 g o 10 g una vez por día durante cuatro días produjo un aumento dependiente de la dosis de la excreción fecal de potasio. También se observaron descensos correspondientes en la excreción urinaria de potasio y del potasio sérico. En pacientes con hiperpotasemia tratados con LOKELMA 10 g tres veces por día hasta por 48 horas, se observaron disminuciones del potasio sérico una hora después del comienzo del tratamiento; las concentraciones séricas de potasio continuaron disminuyendo durante las 48 horas del período de tratamiento [véase *Estudios clínicos (14.2)*]. En pacientes que no continuaron con LOKELMA, los niveles de potasio aumentaron. Los pacientes con niveles iniciales de potasio más elevados o que recibieron

una dosis más elevada tuvieron mayores disminuciones del potasio sérico. -----

LOKELMA produce un pequeño aumento dependiente de la dosis de las concentraciones séricas de bicarbonato (1,1 mmol/l con 5 g una vez por día, 2,3 mmol/l a 10 g una vez por día y 2,6 mmol/l a 15 g una vez por día en comparación con una media de aumento de 0,6 mmol/l en pacientes tratados con placebo). No es clara la significación clínica de este hallazgo. -----

12.3 Farmacocinética -----

LOKELMA es un compuesto inorgánico, insoluble que no está sujeto al metabolismo enzimático. En un estudio clínico en pacientes con hiperpotasemia en quienes se midieron las concentraciones de zirconio en la sangre y en la orina, las concentraciones de zirconio fueron similares en pacientes tratados y no tratados (es decir, indetectables o cercanas al límite inferior de cuantificación de la prueba). Un estudio de equilibrio de masa *in vivo* en ratas demostró que LOKELMA se recuperó en las heces sin evidencias de absorción sistémica. -----

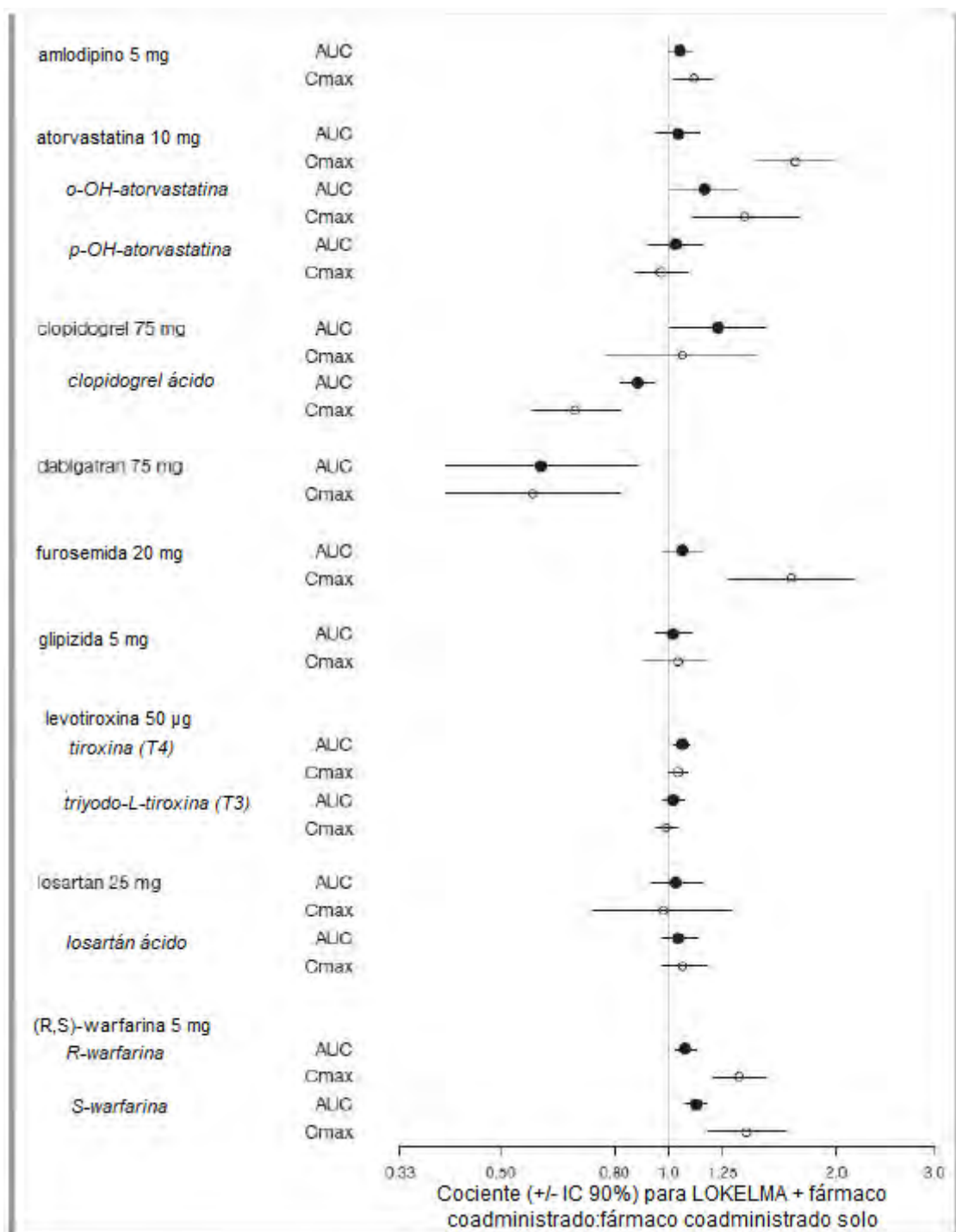
Interacciones medicamentosas -----

Se evaluaron treinta y seis (36) fármacos para determinar las interacciones medicamentosas potenciales con LOKELMA -----

Dieciséis (16) fármacos estudiados no exhibieron interacciones *in vitro* con LOKELMA (alopurinol, apixabán, aspirina, captopril, ciclosporina, digoxina, etinil estradiol, lisinopril, magnesio, metformina, fenitoína, prednisona, propranolol, quinapril, espironolactona y ticagrelor). -----

Nueve (9) de los 20 fármacos que exhibieron una interacción *in vitro* posteriormente se evaluaron *in vivo* en voluntarios sanos. Losartán, glipizida y levotiroxina no exhibieron cambios en la exposición cuando se administraron en forma concomitante con LOKELMA. Sin embargo, se observó un aumento en la exposición sistémica a ácidos débiles como furosemida y atorvastatina y disminución de la exposición sistémica a bases débiles, como dabigatrán, cuando se administraron en forma concomitante con LOKELMA, como se muestra en la Figura 2. Estos cambios son coherentes con la hipótesis que plantea que, mediante la elevación del pH gástrico, LOKELMA afecta la exposición sistémica de los fármacos administrados en forma concomitante cuya solubilidad depende del pH [véase *Interacciones medicamentosas (7)*]. -----

Figura 2: efectos de LOKELMA sobre las exposiciones farmacocinéticas de otros medicamentos administrados por vía oral -----



13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA -----

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad -----

Las siguientes pruebas para determinar el potencial mutagénico del ciclosilicato de sodio y zirconio fueron negativas: (1) prueba de Ames (*S. typhimurium* y *E. coli*); (2) análisis de aberraciones cromosómicas en células ováricas de hámster chino (CHO) y (3) análisis *in vivo* de micronúcleos en ratas. Debido a que el ciclosilicato de zirconio no es genotóxico, no se absorbió del tracto gastrointestinal y no causó alteraciones gastrointestinales locales en un estudio de toxicidad crónica en perros, no se consideraron necesarios los estudios de carcinogenicidad en animales para evaluar el potencial tumorigénico del ciclosilicato de sodio y zirconio. -----

La fertilidad en ratas machos y hembras se evaluó en dosis Equivalentes a la Dosis Humana (HED) de hasta 58 g diarios (la dosis máxima factible) sin efectos adversos. -----

14 ESTUDIOS CLÍNICOS -----

14.1 Estudio 1 -----

La efectividad de LOKELMA para disminuir el potasio sérico se demostró en un estudio clínico en dos partes, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo (NCT01737697) en pacientes con hiperpotasemia

(5 a 6,5 mEq/l, media de potasio 5,3 mEq/l), Estudio 1. -----

En la primera fase del estudio (la fase aguda), 753 pacientes se asignaron en forma aleatoria para recibir una de cuatro dosis de LOKELMA (1,25, 2,5, 5 o 10 g) o placebo, administradas tres veces por día durante las 48 horas iniciales con las comidas. ----

La media de edad de los pacientes fue de 66 años, 59% de ellos eran hombres y 86% eran caucásicos. Aproximadamente 60% de los pacientes tenían enfermedad renal crónica, 10% tenían insuficiencia cardíaca, 62% tenían diabetes mellitus y 67% estaban recibiendo tratamiento con un inhibidor del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) en la evaluación basal. -----

El criterio de valoración primario en la fase aguda fue la diferencia en la tasa de cambio exponencial de los niveles séricos de potasio durante las 48 horas iniciales del tratamiento con el medicamento del estudio, en la comparación de los pacientes tratados con placebo y los tratados con LOKELMA. El estudio alcanzó su criterio de valoración primario y demostró una mayor disminución de los niveles séricos de potasio para los grupos de dosis de 2,5, 5 y 10 g (tres veces por día), en comparación con el grupo placebo ($p < 0,001$). Como se observa en la Tabla 1 para

el criterio de valoración secundario del cambio del potasio con respecto a la evaluación basal, LOKELMA mostró disminuciones dependientes de la dosis de potasio sérico con 2,5, 5 y 10 g. En los pacientes que recibieron 10 g tres veces por día, la disminución media del potasio sérico fue de -0,7 mEq/l a las 48 horas. Los pacientes con niveles séricos iniciales de potasio más elevados tuvieron una mejor respuesta a LOKELMA. LOKELMA fue efectivo para disminuir los niveles de potasio en pacientes con enfermedad renal crónica, insuficiencia cardíaca, diabetes mellitus y aquellos que se encontraban en tratamiento con un inhibidor del SRAA. -----

Tabla 1: Estudio 1 Cambio en los niveles de potasio desde la evaluación basal hasta las 48 horas -----

Media de cambio del potasio sérico, mEq/l (Intervalos de 95% de confianza) Tamaño de la muestra	Placebo	1,25 g TID	2,5 g TID	5 g TID	10 g TID
Todos los pacientes	-0,2 (-0,3, -0,2) n=158	-0,3 (-0,4, -0,2) n=150	-0,5 (-0,5, -0,4) n=137	-0,5 (-0,6, -0,5) n=152	-0,7 (-0,8, -0,7) n=140
Potasio sérico basal >5,5 mEq/l	-0,4 (-0,6, -0,3) n=40	-0,3 (-0,5, -0,2) n=40	-0,6 (-0,7, -0,4) n=37	-0,9 (-1,0, -0,7) n=29	-1,1 (-1,3, -0,9) n=22

Los pacientes que alcanzaron un nivel de potasio entre 3,5 y 5 mEq/l después de recibir LOKELMA durante la fase aguda fueron aleatorizados nuevamente para recibir placebo una vez por día o 1,25, 2,5, 5 o 10

g de LOKELMA una vez por día durante 12 días junto con el desayuno. -----

El criterio de valoración primario en la fase de mantenimiento fue la diferencia en la tasa de cambio exponencial de los niveles de potasio sérico durante el intervalo de tratamiento de 12 días, comparando los pacientes que recibieron LOKELMA y los tratados con placebo. El estudio alcanzó el criterio de valoración de la eficacia con las dosis de 5 g y 10 g cuando se compararon con sus respectivos grupos placebo ($p < 0,01$ y $p < 0,001$). -----

14.2 Estudio 2 -----

La eficacia de LOKELMA también se demostró en un estudio en dos partes con una fase aguda abierta y una fase de discontinuación, aleatorizada, doble ciego, controlada con placebo, de un mes de duración (Estudio 2; NCT02088073). -----

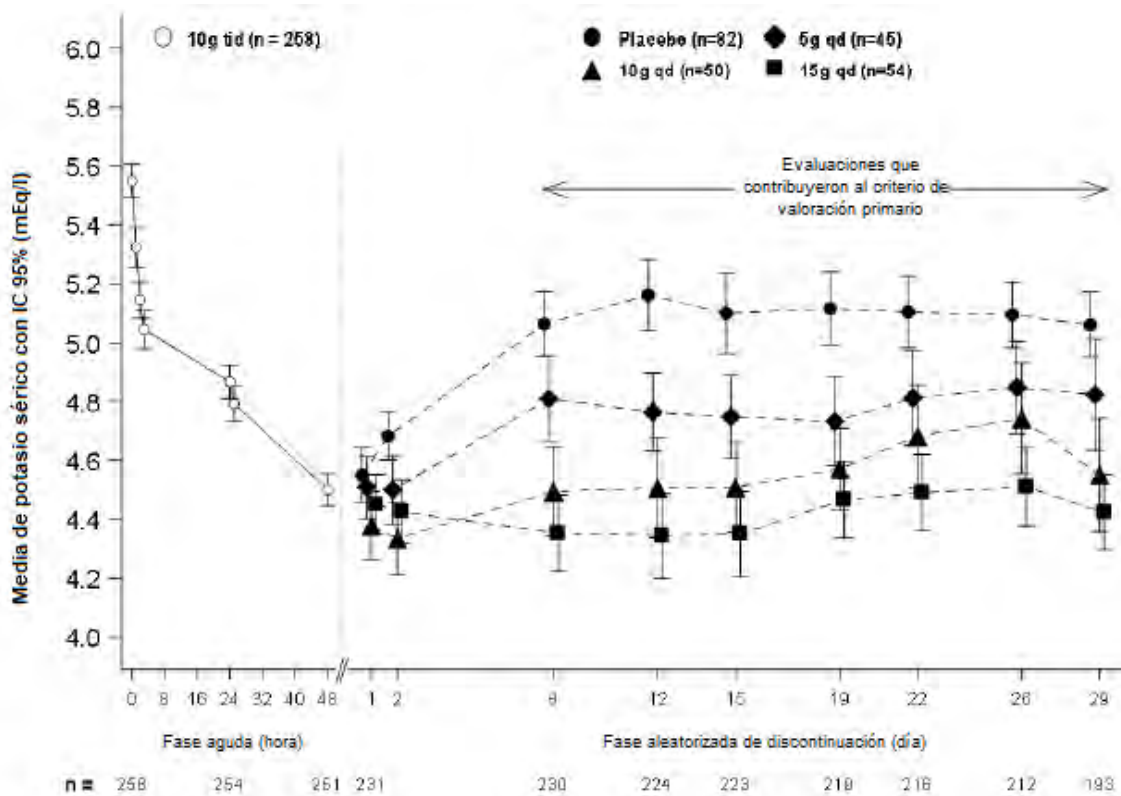
En la fase aguda abierta del Estudio 2, 258 pacientes con hiperpotasemia (media basal 5,6 mEq/l, rango 5,1 a 7,4 mEq/l) recibieron 10 g de LOKELMA administrados tres veces por día con las comidas durante 48 horas. Como se observa en la Figura 3, *izquierda*, los niveles séricos promedio de potasio disminuyeron de 5,6 a 4,5 mEq/l durante el tratamiento con LOKELMA en la fase aguda. -----

Después de la fase aguda del estudio se realizó una fase de discontinuación aleatorizada, doble ciego, en la cual los pacientes que habían alcanzado niveles de potasio entre 3,5 y 5 mEq/l fueron aleatorizados a una de tres dosis de LOKELMA administradas una vez por día durante 28 días o placebo, inmediatamente antes del desayuno. De los pacientes incluidos en la fase aguda, el 92% alcanzó un nivel de potasio dentro de ese rango y se incluyeron en la segunda fase del estudio. -----

El criterio de valoración primario en la fase aleatorizada de discontinuación fue el valor medio de potasio sérico a lo largo del período comprendido entre los Días 8 y 29, comparando a los pacientes tratados con LOKELMA y con placebo. Las tres dosis (5, 10 y 15 g) de LOKELMA administradas una vez por día mantuvieron los niveles medios de potasio en valores más bajos que con el placebo (la media de potasio sérico fue 4,8, 4,5 y 4,4 mEq/l para los grupos de dosis de 5, 10 y 15 g, respectivamente, contra 5,1 mEq/l en el grupo placebo, $p \leq 0,001$ para todas las dosis, Figura 3, derecha). Una mayor proporción de pacientes tenían niveles séricos medios de potasio en el rango normal (3,5 a 5 mEq/l) mientras tomaban LOKELMA que mientras tomaban placebo (80%,

90% y 94% en las dosis de 5, 10 y 15 g, respectivamente, contra 46% con placebo. -----

Figura 3: Estudio 2 - Niveles séricos medios de potasio en las fases aguda y aleatorizada de discontinuación -----



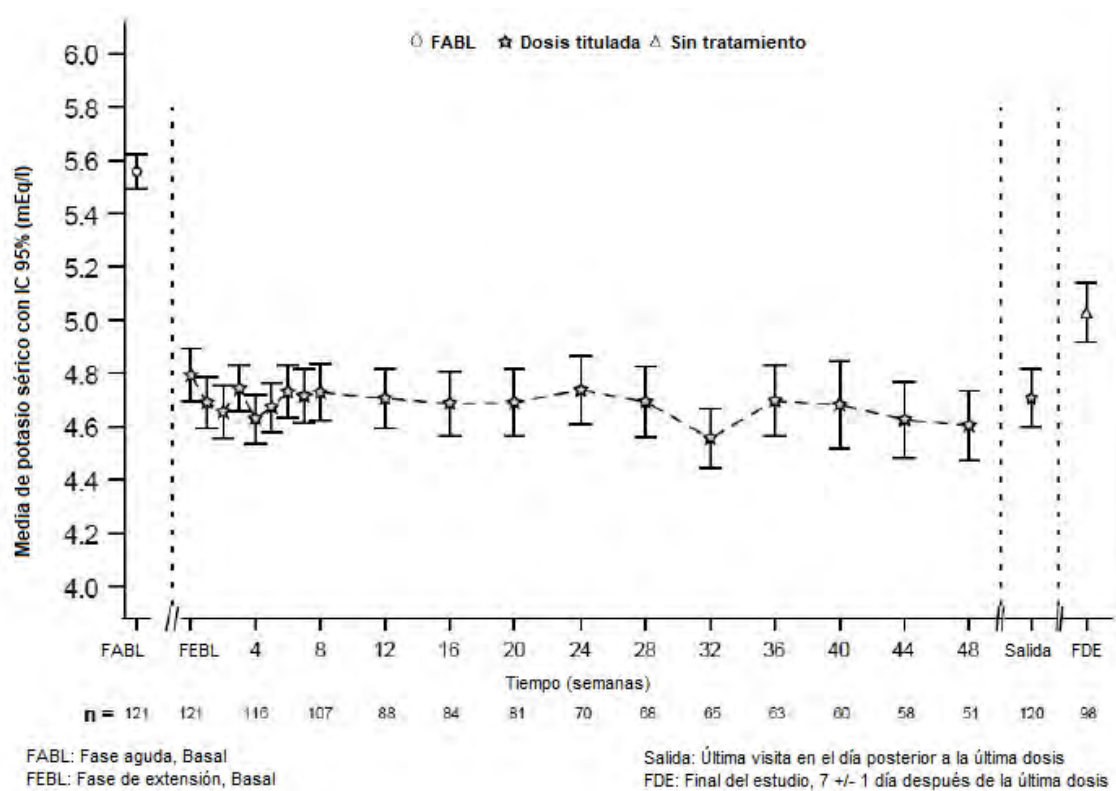
La población con Intención de Tratamiento incluye a sujetos con al menos una medición válida de potasio sérico en el Día 8 o posteriormente

14.3 Estudio de extensión de 11 meses -----

Los pacientes que completaron la fase aleatorizada de discontinuación de 28 días tenían la opción de continuar el tratamiento con LOKELMA, administrado inmediatamente antes del desayuno, en una fase abierta de extensión de hasta 11 meses (n=123; NCT02107092). La Figura 4 muestra que el efecto del

tratamiento sobre el potasio sérico se mantuvo durante el tratamiento continuo. -----

Figura 4: Fase de extensión abierta de 11 meses del Estudio 2 - Media de potasio sérico (mEq/l) -----



14.4 Estudio 3 -----

LOKELMA se evaluó en un estudio abierto de 12 meses en 751 pacientes con hiperpotasemia (NCT02163499). La media del nivel basal de potasio en este estudio fue 5,6 mEq/l. Después del tratamiento en la fase aguda con LOKELMA 10 g tres veces por día, los pacientes que habían alcanzado niveles normales de potasio (3,5-5,0 mEq/l) dentro de las 72 horas (n=746; 99%) ingresaron a la fase de mantenimiento. Para el tratamiento de mantenimiento, la dosis

inicial de LOKELMA fue de 5 g una vez por día y se ajustó en un mínimo de 5 g día por medio hasta un máximo de 15 g una vez por día, según el nivel sérico de potasio. El efecto del tratamiento sobre el potasio sérico se mantuvo durante el tratamiento continuo. -----

14.5 Estudio 4 -----

La efectividad de LOKELMA para disminuir el potasio sérico se evaluó en un estudio doble ciego, controlado con placebo de 196 pacientes en hemodiálisis crónica (media de edad 58 años, rango 20 a 86 años) con hiperpotasemia persistente previa a la diálisis (media de potasio basal 5,8 mEq/l) aleatorizados para recibir LOKELMA 5 g o placebo, una vez por día en los días sin diálisis (NCT033003521). Durante el período de ajuste de la dosis (4 semanas iniciales), la dosis se ajustó semanalmente en incrementos de 5 g hasta 15 g diarios según la medición del potasio sérico previo a la diálisis después del intervalo interdialítico prolongado para alcanzar un nivel sérico de potasio antes de la diálisis de entre 4,0 - 5,0 mEq/l. La dosis alcanzada al final del período de ajuste de la dosis se mantuvo durante el período de evaluación ulterior de 4 semanas. -----

El criterio de valoración primario en el estudio fue la proporción de sujetos con respuesta, definidos como los pacientes que mantuvieron un nivel sérico de potasio previo a la diálisis entre 4,0 y 5,0 mEq/l en al menos 3 de 4 tratamientos de diálisis después del intervalo interdialítico prolongado y que no recibieron tratamiento de rescate durante el período de evaluación. Se informó una mayor proporción de pacientes con respuestas en la rama de LOKELMA en comparación con los tratados con placebo (41% vs. 1%, respectivamente; $p < 0,001$). El efecto del tratamiento sobre las medias de los niveles séricos de potasio previos a la diálisis se mantuvo durante el tratamiento continuo. En la Figura 5 se presentan los niveles medios de potasio antes de la diálisis durante el estudio. -----

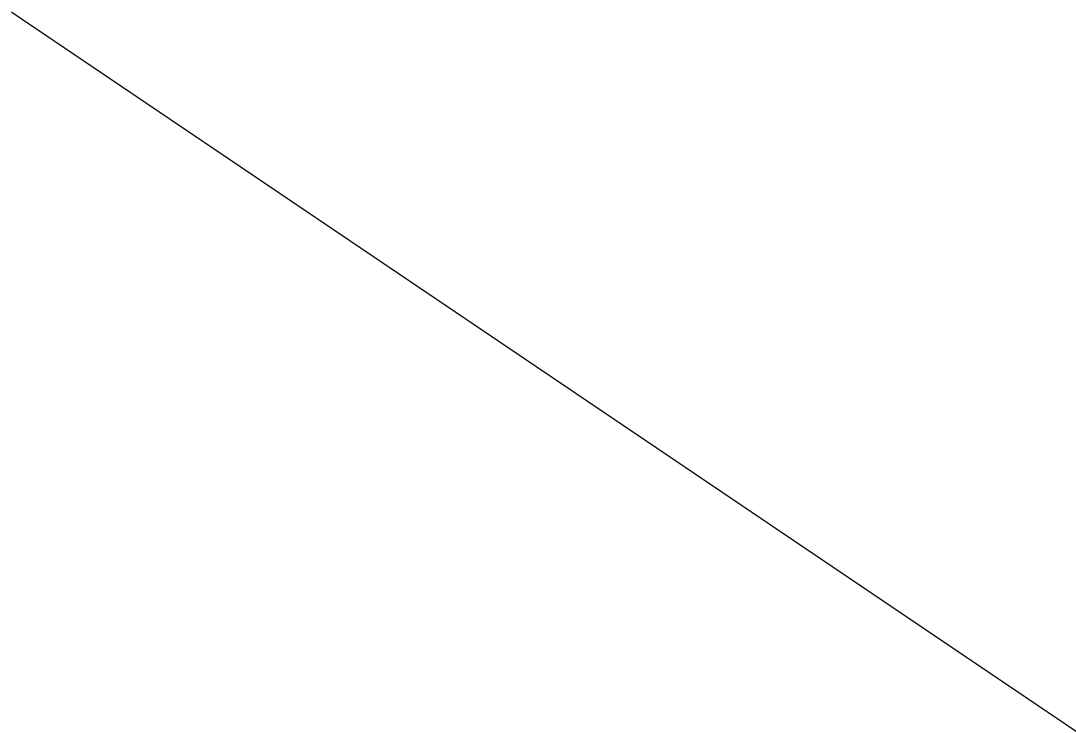
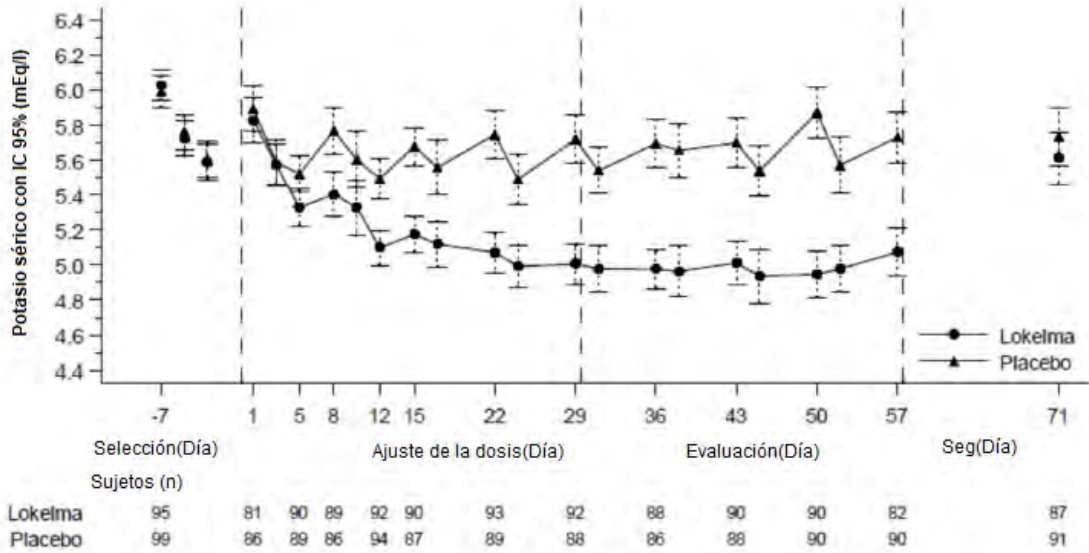


Figura 5: niveles medios de potasio antes de la diálisis a lo largo del tiempo en pacientes en hemodiálisis crónica -----



Seg - Periodo de seguimiento
 Las barras de error que se presentan corresponden a intervalos de 95% de confianza
 n = Cantidad de pacientes sin mediciones de potasio omitidas en una visita en particular

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN -----

LOKELMA (gramos)	Sobre único	Caja de 11 sobres	Caja de 30 sobres
5	NDC 0310-1105-01	NDC 0310-1105-39	NDC 0310-1105-30
10	NDC 0310-1110-01	NDC 0310-1110-39	NDC 0310-1110-30

Almacenamiento y manipulación -----

Almacenar LOKELMA a 15°C-30°C (59°F-86°F) -----

17 INFORMACIÓN PARA ASESORAMIENTO DEL PACIENTE -----

Posología -----

Indicar al paciente cómo reconstituir LOKELMA para su administración. Informar al paciente que es necesario que beba la dosis completa [véase Posología y administración (2.3)]. -----

Indicar a los pacientes en diálisis que experimentan una afección aguda (por ejemplo, disminución de la ingesta oral de alimentos o líquidos, diarrea) que contacten a su profesional de la salud. Podría ser necesario ajustar la dosis [véase *Advertencias y precauciones (5.3)*]. -----

Interacciones medicamentosas -----

Aconsejar a los pacientes que toman otros medicamentos por vía oral que separen la administración de LOKELMA en por lo menos 2 horas (antes o después) [véase *Interacciones medicamentosas (7)*]. -----

Dieta -----

Aconsejar a los pacientes que realicen ajustes en su ingesta de sodio con la dieta, si corresponde [véase *Advertencias y precauciones (5.2)*]. -----

Patente de EE.UU. N°6332985, 8808750, 8877255, 8802152, 9592253 -----

© AstraZeneca 2020 -----

Fabricado por: AstraZeneca Pharmaceuticals LP, Wilmington, DE 19850 -----

CERTIFICADO DE PRODUCTO FARMACÉUTICO -----

LOKELMA™ (ciclosilicato de sodio y zirconio)

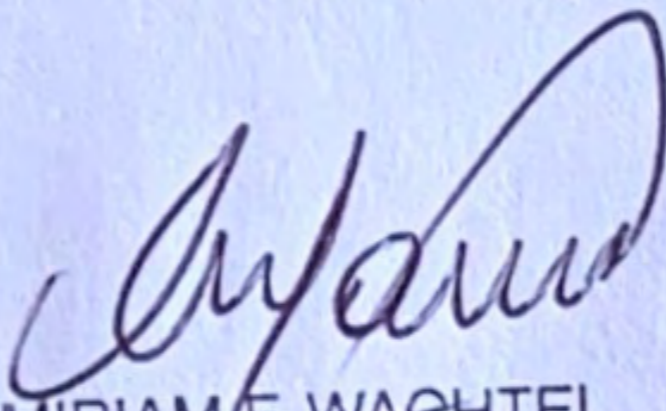
suspensión oral -----


NDA 207078; Fecha de aprobación: 18 de mayo de 2018

Composición del Medicamento -----

Componente	% p/p	Función
Ciclosilicato de sodio y zirconio	100	Ingrediente activo

ES TRADUCCIÓN FIEL Y COMPLETA en cuarenta (40) carillas al idioma español del documento adjunto redactado en inglés que he tenido a la vista y al que me remito, en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, a los 19 días del mes de enero de 2022. -----


MIRIAM F. WACHTEL
TRADUCTORA PÚBLICA
IDIOMA INGLÉS
MAT. Tº IX - Fº 277 CAPITAL FEDERAL
INSCRIP. C.T.P.C.B.A. Nro. 2420

COLEGIO DE TRADUCTORES PUBLICOS
DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES
Corresponde a la Legalización
Nº 4686/22 
MATÍAS GERMÁN DUARTE



COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES

República Argentina
Ley 20305

LEGALIZACIÓN

Por la presente, el COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES, en virtud de la facultad que le confiere el artículo 10 inc. d) de la ley 20305, certifica únicamente que la firma y el sello que aparecen en la traducción adjunta concuerdan con los correspondientes

al/a Traductor/a Público/a

WACHTEL, MIRIAM FELISA

que obran en los registros de esta institución, en el folio

277

del Tomo

9

en el idioma

INGLÉS

Legalización número: **4686**

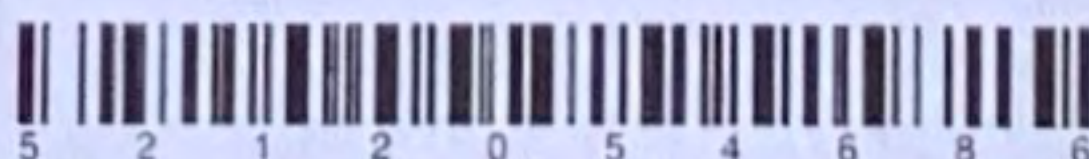
Buenos Aires, 21/01/2022



SERGIO A. HERVASI
Jefe de Legalizaciones
Colegio de Traductores Públicos
de la Ciudad de Buenos Aires

ESTA LEGALIZACIÓN NO SE CONSIDERARÁ VÁLIDA SIN EL CORRESPONDIENTE
TIMBRADO DE CONTROL EN LA ÚLTIMA HOJA DE LA TRADUCCIÓN ADJUNTA

Control interno: 5212054686



By virtue of the authority vested in the COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES (Buenos Aires Sworn Translators Association) by Argentine law No. 20 305 section 10(d), I hereby CERTIFY that the seal and signature affixed on the attached translation are consistent with the seal and signature on file in our records.

The Colegio de Traductores Públicos de la Ciudad de Buenos Aires only certifies that the signature and seal on the translation are genuine; it will not attest to the contents of the document.

THIS CERTIFICATION WILL BE VALID ONLY IF IT BEARS THE PERTINENT CHECK STAMP ON THE LAST PAGE OF THE ATTACHED TRANSLATION.

Vu par le COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES (Ordre des Traducteurs Officiels de la ville de Buenos Aires), en vertu des attributions qui lui ont été accordées par l'article 10, alinéa d) de la Loi n° 20.305, pour la seule légalisation matérielle de la signature et du sceau du Traductor Público (Traducteur Officiel) apposés sur la traduction du document ci-joint, qui sont conformes à ceux déposés aux archives de cette Institution.

LE TIMBRE APPOSÉ SUR LA DERNIÈRE PAGE DE LA TRADUCTION FERA PREUVE DE LA VALIDITÉ DE LA LÉGALISATION.

II COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES (Ordine dei Traduttori abilitati della Città di Buenos Aires) CERTIFICA ai sensi dell'articolo 10, lettera d) della legge 20.305 che la firma e il timbro apposti sulla qui unita traduzione sono conformi alla firma e al timbro del Traduttore abilitato depositati presso questo Ente. Non certifica il contenuto della traduzione sulla quale la certificazione è apposta.

LA VALIDITÀ DELLA PRESENTE CERTIFICAZIONE È SUBORDINATA ALL'APPOSIZIONE DEL TIMBRO DI CONTROLLO DEL CTPCBA SULL'ULTIMA PAGINA DELL'ALLEGATA TRADUZIONE.

Por meio desta legalização, o COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES (Colégio dos Tradutores Públicos da Cidade de Buenos Aires), no uso de suas atribuições e em conformidade com o artigo 10, alínea "d", da Lei 20.305, somente reconhece a assinatura e o carimbo do Tradutor Público que subscreve a tradução em anexo por semelhança com a assinatura e o carimbo arquivados nos registros desta instituição.

A PRESENTE LEGALIZAÇÃO SÓ TERÁ VALIDADE COM A CORRESPONDENTE CHANCELA MECÂNICA APOSTA NA ÚLTIMA FOLHA DA TRADUÇÃO.

COLEGIO DE TRADUCTORES PÚBLICOS DE LA CIUDAD DE BUENOS AIRES (Kammer der vereidigten Übersetzer der Stadt Buenos Aires). Kraft der Befugnisse, die ihr nach Art. 10 Abs. d) von Gesetz 20.305 zustehen, bescheinigt die Kammer hiermit lediglich die Übereinstimmung der Unterschrift und des Siegelabdruckes auf der beigefügten Übersetzung mit der entsprechenden Unterschrift und dem Siegelabdruck des vereidigten Übersetzers (Traductor Público) in unseren Registern.

DIE VORLIEGENDE ÜBERSETZUNG IST OHNE DEN ENTSPRECHENDEN GEBÜHRENSTEMPEL AUF DEM LETZTEN BLATT DER BEIGEFÜGTEN ÜBERSETZUNG NICHT GÜLTIG.

DECLARACION JURADA

Se deja expresa constancia que los textos de rótulos y prospectos correspondientes a la Especialidad Medicinal **LOKELMA** no sufrirán modificaciones manteniéndose los actualmente autorizados.

DECLARACIÓN JURADA

Se deja expresa constancia que la presente modificación solicitada no afecta la estabilidad ni los métodos de análisis ni de elaboración del producto terminado, ni se producen interacciones del envase con el producto contenido.

Declaro además que las modificaciones producidas en el citado producto no provocarán cambios en el periodo de vida útil del mismo.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

2011- Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores



DISPOSICIÓN N° 4119

BUENOS AIRES, 15 JUN 2011

VISTO el Expediente n° 1-47-10120-07-9 del Registro de esta Administración Nacional; y

CONSIDERANDO;

Que por dichas actuaciones se tramita la solicitud de la firma ASTRAZENECA S.A., referida a la habilitación de su nueva estructura, en las condiciones previstas por la Ley n° 16.463, el Decreto n° 150/92 y sus modificatorios.

Que la documentación aportada ha satisfecho los requisitos de la normativa aplicable.

5! Que de acuerdo con lo informado a fojas 92 por el Departamento de Inspecciones del Instituto Nacional de Medicamentos no existen objeciones técnicas, por lo que puede accederse a lo solicitado.

Que la presente se dicta en ejercicio de las atribuciones conferidas en el Artículo 8, inciso II) del Decreto n° 1.490/92 y Decreto 425/10.

9 RP



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

4119

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE
MEDICAMENTOS ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Habilitase a la firma ASTRAZENECA S.A., la nueva estructura como ELABORADOR DE ESPECIALIDADES MEDICINALES EN LAS FORMAS FARMACEUTICAS DE SEMISOLIDOS E INYECTABLES LIQUIDOS, AMBOS CON ESTERILIZACION TERMINAL; SEMISOLIDOS Y LIQUIDOS AMBOS NO ESTERILES; BLISTEADO DE COMPRIMIDOS, COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, Y CAPSULAS EN TODOS LOS CASOS SIN PRINCIPIOS ACTIVOS SEGREGADOS; ACONDICIONADOR DE ESPECIALIDADES MEDICINALES; IMPORTADOR Y EXPORTADOR DE ESPECIALIDADES MEDICINALES. REPRESENTANTE DE ASTRAZENECA UK LIMITED con planta sita en Argerich 536/ esquina Directorio 701/ esquina Los Andes 704 y J.A Cantilo, Localidad de Haedo, Provincia de Buenos Aires.

91

ARTICULO 2º.- Establécese que la Dirección Técnica será ejercida por el Farmacéutico GERMAN D. PEZZENATI, Matrícula Nacional N° 12.711.

ARTICULO 3º.- Extiéndase el Certificado correspondiente a la

92



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e
Institutos
A.N.M.A.T.



DISPOSICIÓN N° 4119

habilitación conferida por el Artículo 1º de la presente Disposición.

ARTICULO 4º.- CANCELASE el Certificado de HABILITACIÓN, autorizado por Disposición N° 4976/06 fechado el 13 de Septiembre de 2006, el cual deberá ser presentado en el término de 30 días acompañado de la copia autenticada de la presente disposición.

ARTICULO 5º.- ACÉPTANSE los planos oficiales obrantes de fojas 83 a 91.

ARTICULO 6º.- ANÓTESE, GÍRESE al Departamento de Registro y Asuntos Reglamentarios y Legales, para su conocimiento y demás efectos; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágasele entrega de la presente Disposición, del Certificado mencionado en el Artículo 3º y de la copia del plano oficial aprobado. CUMPLIDO, ARCHÍVESE PERMANENTE.

Expediente n° 1-47-10120-07-9

DISPOSICIÓN N°

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

Jr
Rp

4119



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N°

7 198

BUENOS AIRES,

08 OCT 2014

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-12502-14-9 del registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica ANMAT; y

CONSIDERANDO:

Que la firma AZTRAZENECA S.A. (Especialidad Medicinal), solicita la limitación de la Directora Técnica y designación del nuevo Director Técnico.

Que la documentación presentada ha satisfecho los requisitos de la normativa aplicable.

Que la Dirección de Gestión de Información Técnica ha tomado intervención.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 1271/13.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 7 198

ARTÍCULO 1º.- Límitase a la Farmacéutica NELIDA ESTER DE BENEDETTI, Documento Nacional de Identidad N° 12.703.188, Matrícula Nacional N° 15.105, como Directora Técnica de la firma ASTRAZENECA S.A., con domicilio en la calle Argerich N°536, esquina Directorio N° 701, esquina Los Andes N° 704, y J.A. Cantllo, Haedo, Partido de Morón, Provincia de Buenos Aires, a partir del 29 de agosto de 2014.

ARTÍCULO 2º.- Designase al Farmacéutico Señor JULIÁN FIORI, Documento Nacional de Identidad N° 20.729.962, Matrícula Nacional N° 15.611, como Director Técnico de la firma ASTRAZENECA S.A.

es
ARTÍCULO 3º.- Regístrese, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos, por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágasele entrega de la copia de la presente disposición, cumplido, remítase a la Dirección de Relaciones Institucionales y Regulación Publicitaria (ANMAT FEDERAL), a sus efectos. Cumplido, archívese.

ca
EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-12502-14-9

DISPOSICIÓN N°

7 198

sc

Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



ACTUACION NOTARIAL

LEY 404

MARTIN R. ARANA (h)
ESCRIBANO
MAT. 4370

N 025157438



CECBA - LEY404 GCBA
LEGALIZACION
200826 102367



26/08/2020 14 06 17

1 FOLIO 1271.- PRIMERA COPIA.- "ASTRAZENECA SOCIEDAD ANÓNIMA" - REVOCACION DE
2 PODER GENERAL AMPLIO DE ADMINISTRACIÓN Y DISPOSICION.- OTORGAMIENTO DE
3 PODER GENERAL AMPLIO DE ADMINISTRACIÓN Y DISPOSICIÓN a favor del señor Agustín
4 LAMAS y otros.- NUMERO CUATROCIENTOS DIECISEIS.- En la ciudad de Buenos Aires a
5 veinticinco de agosto de dos mil veinte, ante mi escribano autorizante comparece el señor
6 Agustín LAMAS, argentino, casado, nacido el 11 de abril de 1983, con Documento Nacional
7 de Identidad 30.217.974, con domicilio en la calle Nicolas de Vedia 3616, piso 8º de esta
8 ciudad, de mi conocimiento.- INTERVIENE en nombre y representación y en su carácter de
9 Presidente del directorio de la sociedad "ASTRAZENECA SOCIEDAD ANÓNIMA", CUIT 30-
10 50077232-4, con domicilio legal en esta ciudad, calle Olga Cossettini 363, piso 3º, cuya
11 existencia, personería y representación acredita con la documentación habilitante que
12 más adelante se referenciará, y el compareciente en el carácter invocado me solicita eleve
13 a escritura el acta de directorio de fecha 11 de agosto de 2020 que autoriza el presente
14 otorgamiento, cuyo original tengo a la vista y transcripta dice: "ACTA DE DIRECTORIO: En
15 la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, a los 11 días del mes de Agosto de 2020, siendo las
16 15:00 horas se reúnen en Nicolás de Vedia 3616, Piso 8, Ciudad Autónoma de Buenos Ai-
17 res, los miembros del Directorio de "ASTRAZENECA S.A." (la "Sociedad"), que firman al
18 pie. Preside la sesión el Presidente de la Sociedad, el Sr. Agustín Lamas, quien declara
19 abierto el acto y manifiesta que la presente reunión se celebra en las oficinas de la Socie-
20 dad. Agrega que la Sociedad se encuentra exceptuada del cumplimiento del aislamiento
21 social, preventivo y obligatorio y de la prohibición de circular, en los términos del Art. 6,
22 inc. 12 del Decreto 297/2020. Se deja constancia que no asiste el Sr. Síndico Titular, debi-
23 do a las restricciones a la circulación de personas dispuestas por el Poder Ejecutivo Nacio-
24 nal. Acto seguido, el Presidente manifiesta que, a fin de agilizar el desenvolvimiento de la
25 administración de la Sociedad, es conveniente reorganizar la estructura de poderes vigen-



N 025157438

tes de la Sociedad.- Luego de un intercambio de ideas, los Sres. Directores resuelven por 26
unanimidad: **1) REVOCAR EL PODER GENERAL AMPLIO DE ADMINISTRACIÓN** conferido 27
mediante Acta de Directorio de fecha 26 de Junio de 2019, y elevado a Escritura Pública 28
Número 938 pasada al Folio 2826 del Registro Notarial N° 841 de la Ciudad Autónoma de 29
Buenos Aires.- **2) OTORGAR UN PODER GENERAL AMPLIO DE ADMINISTRACIÓN Y DISPO-** 30
SICIÓN a favor del Sr. Agustín LAMAS (DNI 30.217.974), el Sr. Pablo Ángel RISSO (DNI 31
26.194.318), la Sra. Vanesa Alejandra PITA (DNI 24.127.100), la Sra. María Agustina ELI- 32
ZALDE (DNI 26.257.862), el Sr. Pablo Alberto ANGIONO (DNI 28.029.815), el Sr. Germán 33
Walter DE LA LLAVE (DNI 21.482.793), el Sr. Germán Elías LÓPEZ (DNI 31.913.009), el Sr. 34
Julián FIORI (DNI 20.729.962), el Sr. Leandro Simón JANKOWSKI (DNI 23.201.361), el Sr. 35
Gustavo Adolfo GARCIA (DNI 23.471.312), el Sr. Daniel MILIKOWSKI (DNI 18.780.789), la 36
Sra. Romina Mariel CABANAL (DNI 32.152.332), la Sra. Verónica Noemí AGUILAR (DNI 37
20.892.399) y la Sra. María de la Paz REVIRIEGO (DNI 28.031.182). Los apoderados están 38
autorizados para actuar en nombre y representación de la Sociedad de la siguiente forma: 39
I) en relación a las operaciones descriptas en "A) ADMINISTRACIÓN" y "B) ADQUISICIÓN 40
Y ENAJENACIÓN DE BIENES" infra: los Sres. Agustín LAMAS, Pablo Ángel RISSO y Vanesa 41
Alejandra PITA, actuando en forma conjunta dos cualquiera de ellos; **II) en relación a las** 42
operaciones descriptas en "C) CONTRATOS RELACIONADOS CON EL GIRO SOCIAL" infra: 43
los Sres. Agustín LAMAS, Pablo Ángel RISSO y María de la Paz REVIRIEGO como apodera- 44
dos del Grupo A, y los Sres. Vanesa Alejandra PITA, María Agustina ELIZALDE, Pablo Al- 45
berto ANGIONO, Germán Walter DE LA LLAVE, Germán Elías LÓPEZ, Julián FIORI, Leandro 46
Simón JANKOWSKI, Daniel MILIKOWSKI y Verónica Noemí AGUILAR como apoderados 47
del Grupo B, actuando uno cualquiera del Grupo A en forma conjunta con uno cualquiera 48
del Grupo B o dos cualquiera del Grupo A conjuntamente; **III) en relación a las operacio-** 49
nes descriptas en "D) CONTRATACIÓN DE TRABAJO" infra: los Sres. Agustín LAMAS, Pa- 50



ACTUACION NOTARIAL

LEY 4824

MARTIN R. ARANA (h)
ESCRIBANO
MAT. 4370

N 025157439



1 blo Angel RISSO, Vanesa Alejandra PITA y Romina Mariel CABANAL actuando en forma
2 individual e indistinta; IV) en relación a las operaciones descriptas en "E) INTERVENCIÓN
3 EN JUICIOS" y "F) ASUNTOS ADMINISTRATIVOS Y JUDICIALES LABORALES" infra, los Sres.
4 Agustin LAMAS, Pablo Ángel RISSO, Vanesa Alejandra PITA, Romina Mariel CABANAL y
5 María de la Paz REVIRIEGO actuando en forma individual e indistinta; y V) en relación a
6 las operaciones descriptas en "G) GESTIONES ADMINISTRATIVAS" infra, los Sres. Agustín
7 LAMAS, Pablo Ángel RISSO, Vanesa Alejandra PITA, María Agustina ELIZALDE, Julián
8 FIORI, Leandro Simón JANKOWSKI, Daniel MILIKOWSKI, Gustavo Adolfo GARCIA, Romina
9 Mariel CABANAL, Verónica Noemí AGUILAR y María de la Paz REVIRIEGO, actuando en
10 forma individual e indistinta. Los apoderados podrán en nombre y representación de la
11 Sociedad y en la forma detallada anteriormente realizar los siguientes actos: A)
12 ADMINISTRACIÓN: administrar todos los bienes muebles, inmuebles y semovientes que
13 actualmente posea o que ingresen al patrimonio de la Sociedad por cualquier causa, razón
14 o título, con facultad para efectuar en ellos las reparaciones que fueren necesarias para su
15 conservación; hacer y pagar los gastos propios de la administración y los que originen las
16 refacciones de los bienes, tasas e impuestos de toda índole; pagar o cobrar cuentas,
17 alquileres, arrendamientos y créditos de cualquier naturaleza y origen; aceptar cesiones
18 de derechos, créditos, valores, daciones en pago u otras garantías, obligaciones y
19 derechos; aceptar, impugnar y verificar pagos por consignación; contratar locaciones de
20 servicios como locadora o locataria y seguros contra incendios u otros accidentes o
21 riesgos, pagar primas y cobrar las indemnizaciones; celebrar toda clase de contratos
22 relacionados con la administración; probar posesiones de bienes; exigir fianzas o
23 cauciones; retirar la correspondencia epistolar y telegráfica y los valores, giros,
24 certificados, cargas y encomiendas aéreas, terrestres o marítimas del interior o del
25 exterior del país. Importar y exportar productos, maquinarias, materias primas y toda



N 025157439

clase de mercaderías y bienes relacionados con los negocios de la Sociedad, formular soli- 28
solicitudes y apelaciones en cuestiones de clasificación aduanera y devolución de 29
derechos, firmar recibos y otorgar o endosar cualquier documento requerido para esas 30
operaciones inclusive conocimientos de embarque. **B) ADQUISICIÓN Y ENAJENACIÓN DE** 31
BIENES: adquirir el dominio o el condominio o la nuda propiedad y/o disponer de toda 32
clase de bienes, muebles, inmuebles o semovientes, derecho de propiedad industrial e 33
intelectual, créditos, derechos, acciones, bonos hipotecarios, certificados y demás títulos, 34
productos, mercaderías y otros valores y efectos, sea por compra o venta, permuta, 35
leasing, cesión, dación en pago, donación, adjudicación, división o disolución de 36
condominio o por cualquier otro título oneroso o gratuito, con facultades para pactar en 37
cada caso de adquisición o enajenación las modalidades y condiciones, cláusulas, precios y 38
formas de pago al contado o a plazos, con o sin garantías reales y/o personales de cada 39
operación y satisfacer o recibir el importe y tomar o dar en posesión de las cosas materia 40
del acuerdo o acto, como así también grabar los bienes mencionados con hipotecas y 41
prendas con o sin registro, y/o con cualquier tipo de gravamen del que puedan ser objeto; 42
pudiendo cancelarlos, transferirlos o prorrogarlos total o parcialmente, como asimismo 43
cancelar los derechos reales constituidos con anterioridad a ese mandato y aceptar 44
cancelaciones; firmando todos los instrumentos públicos y/o privados que fueren 45
necesarios. **C) CONTRATOS RELACIONADOS CON EL GIRO SOCIAL**: suscribir, modificar, 46
renovar, ceder, transferir, o rescindir todo tipo de contratos o documentos relacionados 47
con el giro de la Sociedad, así como todo tipo de contratos de construcción para negocios 48
o establecimientos comerciales, locación de obra, contratación de servicios para la obra, 49
realizando todos los actos y firmando toda la documentación que estimaren necesaria 50
para el cumplimiento del presente mandato. Asimismo, quedan facultados para renunciar
a iniciar acciones legales resultantes de reclamos por deudas pendientes y/o daños y



MARTIN R. ARANA (h)
ESCRIBANO
MAT. 4370

N 025157440



1 perjuicios. D) CONTRATACIÓN DE TRABAJO: Tomar empleados dependientes, fijarles sus
2 remuneraciones y demás condiciones laborales, y despedirlos en los casos que lo
3 entiendan procedente. E) INTERVENCIÓN EN JUICIOS: iniciar, contestar y participar hasta
4 su conclusión en nombre de la Sociedad en todos los asuntos, causas, procedimientos y
5 acciones legales en cualquier fuero o jurisdicción, ya sea en forma judicial o extrajudicial,
6 donde la mandante pudiera tener un interés en la República Argentina y ya sea como
7 demandante o demandada, querellante o querellada, tercerista o en cualquier otra
8 calidad, ante cualquier tribunal o jurisdicción en la República Argentina incluyendo la
9 Corte Suprema de Justicia de la Nación y Cortes Supremas Provinciales, los Jueces en lo
10 Civil, Comercial, Contencioso Administrativo, Criminal, Correccional, de Paz, del Trabajo,
11 Municipal de Faltas, Comisiones de Conciliación y Arbitraje Obligatorio y Cámaras de
12 Alquileres. Al efecto se faculta a los apoderados para, en forma judicial o extrajudicial,
13 realizar todos los trámites, gestiones, formalidades y actos que consideren necesarios,
14 recurrir a las autoridades que competan, entablar y contestar demandas, querellas y
15 denuncias, reconvenir, prorrogar y renunciar a jurisdicciones, constituir domicilios
16 especiales, acusar de rebeldía, presentar escritos y todo tipo de documentos, producir
17 todo tipo de prueba, impugnar la prueba ofrecida por la parte contraria, ofrecer y tachar
18 testigos, impugnar, renunciar, interrumpir y suspender derechos adquiridos por
19 prescripción, desistir, otorgar y pedir cauciones juratorias, nombrar peritos contadores,
20 tasadores, rematadores, calígrafos y peritos de todo tipo, poner y absolver posiciones,
21 confesar y reconocer obligaciones asumidas antes o después de la fecha de otorgamiento
22 de este poder, comparecer a toda clase de audiencias, inclusive sobre reconocimientos de
23 firmas y cotejo de letras, designando los documentos del caso, y a Juntas Comerciales y de
24 Acreedores en quiebra o concursos civiles y votar en ellas, iniciar incidentes para la
25 verificación y graduación de créditos con facultades plenas, estando facultados para



N 025157440

aceptar o impugnar concordatos y transacciones, impugnar o aceptar los informes indivi- 30
individuales o generales del Síndico y la imputación de fondos y solicitar la 31
reconsideración de resoluciones que declaren los créditos admisibles o inadmisibles, 32
solicitar el reconocimiento de privilegios o renunciar a ellos, nombrar Síndicos y Comités 33
de Vigilancia, interponer apelaciones y presentar y/o consentir al levantamiento de 34
quiebras e impugnar los solicitados por terceros, iniciar y contestar incidentes; decir de 35
nulidad, presentar todo tipo de excepciones legales, producir prueba de informes, pedir 36
embargos, secuestros, inhibiciones y demás medidas cautelares e iniciar acciones para la 37
ejecución de sentencias, ofreciendo las garantías personales o reales que fueran 38
necesarios, pedir indemnizaciones o intereses fijando su monto, cobrar y percibir sumas 39
de dinero en forma judicial o extrajudicial, dar recibos y cartas de pago, recibir y entregar 40
bienes en parte de pago, renunciar, hacer novaciones, conceder quitas, esperas o 41
remisiones, aceptar o rechazar consignaciones, concordatos y adjudicaciones de bienes, 42
transigir y/o conciliar, asistir a mediaciones, celebrar transacciones o acuerdos 43
conciliatorios, en forma judicial o extrajudicial, aceptar garantías reales y personales para 44
garantizar pagos, reclamar intereses, actualizaciones y costas, comprometer en árbitros o 45
arbitradores, amigables componedores o peritos, actuar en nombre y representación de la 46
mandante ante cualquier Tribunal Arbitral, llevando a cabo todos los actos y trámites que 47
estén permitidos por las normas procesales aplicables de dicho Tribunal, renunciar al 48
derecho de apelación, recusar, pedir reparación por daños y perjuicios, rendiciones de 49
cuentas, compulsas de libros, embargos preventivos y definitivos e inhibiciones y sus 50
levantamientos, quiebras y concursos civiles, venta y remate de bienes de la contraparte,
deudores y fiadores, iniciar juicios de desalojo y acciones para el cobro de alquileres y
solicitar el lanzamiento de inquilinos, solicitar remates y liquidación de activos, tomar y
dar posesión de bienes, prestar y exigir fianzas, juramentos y cauciones, formalizar



MARTIN R. ARANA (h)
ESCRIBANO
MAT. 4370

N 025157441



1 protestos y protestas, interponer y/o desistir de los recursos que consideren necesarios,
2 incluyendo el recurso de apelación extraordinaria y querellar y acusar, solicitar prisión
3 preventiva, prisión, excarcelaciones y sobreseimientos provisorios o definitivos, ratificar,
4 rectificar y registrar actos jurídicos, solicitar certificados de dominio e inhabilitación, remitir
5 telegramas colacionados, firmar instrumentos públicos y privados y practicar cuantos más
6 actos, gestiones y diligencias fueren menester para el mejor desempeño de este mandato.
7 Se deja constancia que las facultades enumeradas precedentemente son meramente
8 ilustrativas y no taxativas, motivo por el cual los apoderados se encuentran autorizados
9 para llevar a cabo todos los actos y procedimientos necesarios que se relacionen directa o
10 indirectamente con este poder, el cual se otorga con el más amplio alcance del artículo 51
11 del Código de Procedimientos en lo Civil y Comercial, ya sea en virtud de las leyes y sus
12 modificaciones o las leyes y decretos que se aprueben en el futuro en la República
13 Argentina. F) **ASUNTOS ADMINISTRATIVOS Y JUDICIALES LABORALES**: representar a la
14 Sociedad ante el Ministerio de Trabajo y Seguridad Social, sus dependencias y
15 reparticiones regionales, especialmente la Dirección Nacional de Relaciones del Trabajo,
16 Delegaciones Regionales, Subsecretaría de Trabajo de la Provincia de Buenos Aires y sus
17 Delegaciones, autoridades del trabajo de las provincias, y cualquier otra entidad
18 perteneciente al Sistema de Jubilaciones y Seguridad Social de cualquier naturaleza o
19 jurisdicción, Administración Federal de Ingresos Públicos y sus dependencias,
20 Administración Nacional de Seguridad Social (ANSeS) y sus dependencias, Secretaría de
21 Seguridad Social (S.S.S.), Superintendencia de Administración de Fondos de Jubilaciones y
22 Pensiones, Administración Nacional del Seguro de Salud (ANSSAL), Obras Sociales,
23 Superintendencia de Seguros de la Nación, Dirección Nacional de Migraciones, Sistema
24 Único de Registros Laborales, Ministerio de Acción Social y sus dependencias, y ante toda
25 otra autoridad administrativa nacional o provincial, organismos paritarios, arbitrales o de



N 025157441

cualquier otra naturaleza de carácter laboral y/o previsional creados o a crearse con facultad para transar y/o conciliar ante las autoridades administrativas de cualquier naturaleza, o escribanos públicos, entender en toda clase de asuntos de su competencia, presentar escritos, títulos y documentos de toda índole, consentir o apelar resoluciones y realizar cuantos actos y gestiones fueren necesarios. Quedan también facultados para practicar notificaciones, incluidas las relativas a despidos y sanciones disciplinarias, aceptar renunciaciones o empleos, practicar liquidaciones, intimaciones, fijar posiciones en cuestiones individuales o colectivas, contestar reclamos o intimaciones, intimar, establecer apercibimientos, pactar acuerdos, incluyendo desvinculaciones conforme al art. 241 de la Ley de Contrato de Trabajo (t.o.), practicar, judicial o extrajudicialmente, cuantos actos, trámites y diligencias estimen convenientes, concurriendo al efecto ante los Señores Jueces y Tribunales y demás autoridades competentes con facultades para entablar y contestar demandas y contrademandas, interponer y tramitar recursos de amparo y de otro tipo, reconvenir y presentar escritos, solicitar caducidades, oponer toda clase de excepciones y defensas, ofrecer y producir toda clase de pruebas, asistir a audiencias, incluidas las audiencias de mediación previstas en las Leyes 24.573 y 24.635 de mediación y conciliación, como así también las normas análogas vigentes en las provincias, recusar, apelar y renunciar al derecho de apelar, desistir, prestar o exigir cauciones juratorias, reales o de cualquier índole, poner y absolver posiciones, confesar y reconocer obligaciones anteriores o posteriores al mandato, citar a terceros de intervención obligada y/o voluntaria, cobrar y percibir judicialmente o extrajudicialmente, recibir y dar bienes en pago, hacer renunciaciones, novaciones, quitas, esperas, o remisiones, celebrar conciliaciones y transacciones judiciales o extrajudiciales, incluyendo la celebración de acuerdos conciliatorios ante al Servicio de Conciliación Laboral Obligatorio del Ministerio de Trabajo. G) **GESTIONES ADMINISTRATIVAS:** presentarse ante el gobierno



MARTIN R. ARANA (H)
ESCRIBANO
MAT. 4370

N 025157442



1 nacional, gobiernos provinciales, municipalidades, ministerios, secretarías, divisiones y
2 organismos de toda clase, entidades descentralizadas autárquicas y autónomas, empresas
3 y sociedades del Estado, empresas de economía mixta y obras sociales de cualquier clase,
4 Ministerio de Trabajo y Seguridad Social, y sus Delegaciones Regionales, Subsecretaría de
5 Trabajo de la Provincia de Buenos Aires y sus Delegaciones, Autoridades del Trabajo de las
6 provincias, Administración Federal de Ingresos Públicos y sus dependencias,
7 Administración Nacional de Seguridad Social (ANSES) y sus dependencias, Secretaría de
8 Seguridad Social (S.S.S.), Superintendencia de Administración de Fondos de Jubilaciones y
9 Pensiones, Administración Nacional del Seguro de Salud (ANSSAL), Superintendencia de
10 Seguros de la Nación, Dirección Nacional de Migraciones, Sistema Único de Registros
11 Laborales, Ministerio de Acción Social, Comisiones de Conciliación y Paritarias, Cajas de
12 Jubilaciones, Cajas de Asignaciones Familiares, Instituto Nacional de Obras Sociales,
13 Ministerio de Economía, Banco Central de la República Argentina, Secretaría de Industria,
14 Secretaría de Coordinación Económica, Tribunales de Faltas, Administración Nacional de
15 Aduanas, Administración Nacional de Puertos, Instituto Nacional de Tecnología Industrial,
16 Registro Nacional de Propiedad Industrial, Registro Nacional de Acuerdos de Licencia y
17 Transferencia de Tecnología, Policía Federal Argentina, Inspección General de Justicia y
18 Registro Público de Comercio, Registro de Créditos Prendarios, Registro Nacional de
19 Propiedad Automotor, Dirección General Impositiva, Registro de Proveedores del Estado,
20 Registro Nacional de la Propiedad Inmueble, Registro Nacional de Propiedad Intelectual,
21 Registro de Inversiones Extranjeras, Registro de Marcas de Comercio y Oficinas de
22 Patentes e Invenciones así como compañías, empresas o particulares. El listado anterior es
23 meramente ilustrativo y en modo alguno limita o restringe el poder amplio de
24 representación otorgado por el presente para actuar ante los diversos organismos de la
25 administración nacional, provincial o municipal. A tal fin, se encuentran autorizados para



N 025157442

llevar a cabo toda clase de procedimientos administrativos, efectuar peticiones, solicitudes y consultas, protestas y reclamos, presentar y recibir rendiciones de cuentas, pudiendo aceptarlas o impugnarlas, efectuar pagos, recibir sumas de dinero y demás bienes, otorgar recibos y cartas de pago respecto de las sumas recibidas; interponer recursos de apelación, solicitar reintegros, presentar y ofrecer pruebas, contestar cargos, firmar toda clase de documentos, órdenes y talones de control, firmar manifiestos, otorgar acuerdos modificatorios para obtener el registro de contratos, registrar la Sociedad en todos los registros que consideren aconsejables, inscribir y certificar documentos laborales ante organismos jubilatorios o de otro tipo, efectuar protestos y reclamos, notificarse de resoluciones y mandamientos emitidos y apelar los mismos antes las respectivas autoridades.- Los apoderados no podrán sustituir sus facultades parcial ni totalmente. Este poder general se revocará automáticamente y dejará de tener efecto al momento en que los apoderados nombrados precedentemente reciban aviso de la Sociedad indicando la revocatoria del mismo o en el momento en que finalice la relación laboral por cualquier causa. No obstante, el poder general de administración y disposición que se ha resuelto conferir a los nombrados apoderados, vencerá indefectiblemente al vencimiento del plazo de **treinta y seis (36) meses** a contar desde la fecha de la presente acta.- Acto seguido se resuelve facultar al Sr. Presidente a elevar a escritura pública los poderes y revocaciones resueltas por la presente.- No habiendo más temas que tratar, siendo las 16:00 horas se da por finalizada la sesión.. SIGUEN FIRMAS".- ES COPIA FIEL del acta transcrita de fojas 144 a 151 del Libro de Actas de Directorio N° 5 de la sociedad rubricado el 22 de enero de 2014 bajo el número 5136/14, doy fe.- Y el compareciente continúa diciendo: (i) Que en nombre de "ASTRAZENECA SOCIEDAD ANÓNIMA", **REVOCA DEJANDOLO SIN EFECTO NI VALOR LEGAL ALGUNO** el poder general amplio de administración y disposición a favor de los señores Agustín LAMAS, Pablo Ángel RISSO,



N 025157443



1 Estefanía Jael CANOSA, Susana Beatriz GONÇALVES, Pablo Alberto ANGIONO, Tomer
2 WASSERMAN, Germán Walter DE LA LLAVE, Germán Elías LÓPEZ, Julián FIORI, Leandro
3 Simón JANKOWSKI, Gustavo Adolfo GARCIA, Daniel MILIKOWSKI, Romina Mariel CABANAL
4 y María de la Paz REVIRIEGO, otorgado por Escritura N° 938 de fecha 23 de agosto de
5 2019, pasada al F° 2826 ante este Registro y que **releva al autorizante** de notificar la
6 revocación del poder que se instrumenta en este acto; (ii) Que confiere **PODER GENERAL**
7 **AMPLIO DE ADMINISTRACIÓN Y DISPOSICIÓN** a favor de los señores **Agustín LAMAS** (DNI
8 30.217.974), el Sr. **Pablo Ángel RISSO** (DNI 26.194.318), la Sra. **Vanesa Alejandra PITA**
9 (DNI 24.127.100), la Sra. **María Agustina ELIZALDE** (DNI 26.257.862), el Sr. **Pablo Alberto**
10 **ANGIONO** (DNI 28.029.815), el Sr. **Germán Walter DE LA LLAVE** (DNI 21.482.793), el Sr.
11 **Germán Elías LÓPEZ** (DNI 31.913.009), el Sr. **Julián FIORI** (DNI 20.729.962), el Sr. **Leandro**
12 **Simón JANKOWSKI** (DNI 23.201.361), el Sr. **Gustavo Adolfo GARCIA** (DNI 23.471.312), el
13 Sr. **Daniel MILIKOWSKI** (DNI 18.780.789), la Sra. **Romina Mariel CABANAL** (DNI
14 32.152.332), la Sra. **Verónica Noemí AGUILAR** (DNI 20.892.399) y la Sra. **María de la Paz**
15 **REVIRIEGO** (DNI 28.031.182), para que en nombre y representación de "**ASTRAZENECA**
16 **SOCIEDAD ANÓNIMA**" y actuando de la forma y con las facultades determinadas en el
17 acta previamente transcripta, puedan efectuar todos y cada uno de los actos en ella
18 establecidos, cuyos términos se dan por reproducidos íntegramente en este lugar.-
19 DOCUMENTACION HABILITANTE: El compareciente acredita la representación invocada
20 con la siguiente documentación: a) Texto ordenado del estatuto y Aumento de capital,
21 reforma y por escritura de fecha 23 de septiembre de 2005 pasada al folio 2746 de este
22 mismo registro, inscrita en la Inspección General de Justicia el 30 de junio de 2006 bajo
23 el número 9826 del libro 31 de sociedades anónimas, de cuyo texto surge que la sociedad
24 se constituyó bajo la denominación de "Astra Sociedad Anónima Productos Farmacéuticos
25 y Químicos" y se inscribió en el Registro Público de Comercio el 7 de junio de 1954, bajo el



N 025157443



número 793, folio 450, libro 49, Tomo A. de Estatutos Nacionales y b) Actas de asamblea 26
general ordinaria de fecha 24 de octubre de 2019 de designación de autoridades y 27
distribución de cargos en el directorio, inscripta en la Inspección General de Justicia con 28
fecha 8 de enero de 2020 bajo el número 522, del Libro 98 de Sociedades por Acciones, 29
donde consta la designación del compareciente al cargo de Presidente del Directorio, cuyo 30
original he tenido a la vista y en copia certificada agrego a la presente.- LEIDA que le fue 31
se ratificó de su contenido, firmando por ante mí, doy fe.- Hay una firma.- Hay un sello.- 32
Ante mí: M. ARANA.- CONCUERDA con su matriz que pasó ante mí al folio 1271 del 33
Registro 841 a mi cargo al que me remito.- Para los mandatarios expido la presente 34
Primera Copia en seis sellos de Actuación Notarial numerados correlativamente del N 35
025157438 al presente que sello y firmo en el lugar y fecha de su otorgamiento.- 36

37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50



MARTIN R. ARANA (h)
ESCRIBANO
MAT. 4370

COLEGIO DE
ESCRIBANOS
DE LA CIUDAD DE
BUENOS AIRES



LEGALIZACION
LEY 404



L 015456817



EL COLEGIO DE ESCRIBANOS de la Ciudad de Buenos Aires, Capital Federal de la República Argentina, en virtud de las facultades que le confiere la ley orgánica vigente, **LEGALIZA** la firma y sello del escribano **MARTIN RAMON ARANA -H-**

obrantes en el documento anexo, presentado en el día de la fecha bajo el N° 200826102367/7 La presente legalización no juzga sobre el contenido y forma del documento.

Buenos Aires, miércoles 26 de agosto de 2020



ESC. ANDREA CECILIA AMARILLO PUGLIA DE BORER
COLEGIO DE ESCRIBANOS
LEGALIZADORA



FIORI Julian
CUIL 20207259627

