

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Lupkynis 7,9 mg меки капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка мека капсула съдържа 7,9 mg воклоспорин (voclosporin).

Помощни вещества с известно действие

Всяка мека капсула съдържа 21,6 mg етанол и 28,7 mg сорбитол.
Lupkynis може да съдържа следи от соев лецитин, вижте точка 4.4.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Мека капсула (капсула)

Розови/оранжеви овални меки капсули с размери приблизително 13 mm × 6 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Lupkynis е показан в комбинация с микофенолат мофетил за лечение на възрастни пациенти с активен лупусен нефрит (ЛН) клас III, IV или V (включително смесен клас III/V и IV/V).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Lupkynis трябва да бъде започнато и наблюдавано от лекар с опит в диагностицирането и лечението на лупусен нефрит.

Дозировка

Препоръчителната доза е 23,7 mg (три меки капсули по 7,9 mg), два пъти дневно.

Препоръчва се Lupkynis да се прилага последователно, по възможност на 12 часа и с минимален интервал от 8 часа между всяка доза. Ако е пропусната доза, тя трябва да се приеме възможно най-скоро в рамките на 4 часа след времето на пропускане на дозата. След 4-часовия интервал следващата редовна доза трябва да се приеме в обичайното планирано време. Следващата доза не трябва да се удвоява.

Lupkynis трябва да се използва в комбинация с микофенолат мофетил.

Лекарите трябва да оценят ефикасността на лечението след най-малко 24 седмици и да извършат подходящ анализ на съотношението полза/риск за продължаване на терапията.

Корекция на дозата въз основа на eGFR

Препоръчва се да се установи изчислената скорост на гломерулна филтрация (eGFR) на изходно ниво преди започване на лечение с воклоспорин и да се оценява на всеки две седмици през първия месец, а след това на всеки четири седмици.

Корекции на дозата се изискват за тези индивиди, при което е налице потвърдено намаляване на eGFR (т.е. две последователни оценки в рамките на 48 часа) и тя е под 60 ml/min/1,73 m². Ако eGFR остава ≥ 60 ml/min/1,73 m², не се изисква корекция на дозата (вж. Таблица 1).

Таблица 1: Препоръчителни корекции на дозата въз основа на eGFR

Потвърдено намаляване на eGFR от изходно ниво ¹	Препоръка
≥ 30% намаляване	Спрете приложението на воклоспорин. Започнете отново лечение след възстановяване на eGFR със 7,9 mg (1 капсула) два пъти дневно и увеличавайте зависимост от поносимостта, въз основа на бъбречната функция.
> 20% и < 30% намаляване	Намалете дозата на воклоспорин със 7,9 mg (1 капсула) два пъти дневно. Повторете изследването в рамките на две седмици; ако намаляването на eGFR не е възстановено, намалете дозата с още 7,9 mg (една капсула) два пъти дневно.
≤ 20% намаляване	Поддържайте настоящата доза и наблюдавайте.

¹ Ако eGFR остава ≥ 60 ml/min/1,73 m², не се изисква действие.

Препоръчва се на пациентите, при които се изисква намаляване на дозата, да се направи повторна оценка на възстановяването на eGFR в рамките на две седмици. За пациенти, при които дозата е била намалена поради намаляване на eGFR, трябва да се обмисли увеличаване на дозата със 7,9 mg два пъти дневно за всяко измерване на eGFR, което е ≥ 80% от изходното ниво; началната доза не трябва да се превишава.

Едновременно приложение с умерени инхибитори на CYP3A4

При едновременно приложение на Lupkynis с умерени инхибитори на цитохром P450 (CYP)3A4 (напр. верапамил, флуконазол, дилтиазем) дневната доза трябва да се намали до 15,8 mg сутрин и 7,9 mg вечер (вж. точка 4.5).

Чернодробно увреждане

При пациенти с лека и умерена степен на чернодробно увреждане (съответно клас А и В по Child-Pugh) препоръчителната начална доза е 15,8 mg два пъти дневно. Ефектът на воклоспорин при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh) не е оценяван и воклоспорин не се препоръчва за тази популация пациенти (вж. точки 4.4 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Препоръчва се внимателно наблюдение на бъбречната функция (вж. Таблица 1 и точка 4.4). Данните за употребата на Lupkynis при пациенти с eGFR на изходно ниво от 30 до < 45 ml/min/1,73 m² са ограничени. Препоръчва се Lupkynis да се използва при тези пациенти само ако ползата превишава риска и с начална доза 23,7 mg два пъти дневно. Lupkynis не е проучван при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) и не се препоръчва при тези пациенти, освен ако ползата превишава риска. Ако се използва, препоръчителната начална доза е 15,8 mg два пъти дневно (вж. точка 5.2).

Старческа възраст

Данните за пациенти с ЛН на възраст > 65 години са ограничени и липсват данни за пациенти на възраст > 75 години. Lupkynis не се препоръчва при пациенти на възраст > 75 години (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Lupkynis при деца и юноши на възраст от 5 до 18 години все още не са установени. Липсват данни. Няма съответна употреба на Lupkynis при деца на възраст под 5 години за лупусен нефрит.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Меките капсули трябва да се поглъщат цели и могат да се приемат със или без храна. Препоръчва се Lupkynis да не се приема с грейпфрут или сок от грейпфрут (вж. точка 4.5).

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Едновременно приложение на воклоспорин със силни инхибитори на CYP3A4 (напр. кетоназол, итраконазол, кларитромицин) (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Лимфоми и други злокачествени заболявания

Имуносупресорите увеличават риска от развитие на лимфоми и други злокачествени заболявания, особено на кожата. Препоръчва се пациентите да бъдат посъветвани да избягват или ограничат излагането на слънце и УВ светлина без предпазни средства.

Сериозни инфекции

Имуносупресорите, включително воклоспорин, могат да увеличат риска от развитие на бактериални, вирусни, гъбични и протозойни инфекции, в това число опортюнистични инфекции, които може да са сериозни или летални (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават отблизо за инфекции по време на лечение с воклоспорин. При поява на инфекция трябва да се оцени ползата от воклоспорин с оглед на риска от продължително приложение.

Бъбречна токсичност

Както при други инхибитори на калциневрин, наблюдавани са нежелани реакции на остро влошаване на бъбречната функция или намалявания на eGFR при пациенти, лекувани с воклоспорин. През първите четири седмици на лечение с воклоспорин са наблюдавани хемодинамични намалявания на eGFR (вж. точка 4.8). Това може да се управлява чрез корекции на дозата. Препоръчва се редовно наблюдение на нивата на eGFR (вж. точка 4.2).

Придобита (чиста) аплазия на червените кръвни клетки

Съобщава се за случаи на придобита (чиста) аплазия на червените кръвни клетки (pure red cell aplasia, PRCA) при пациенти, лекувани с различен инхибитор на калциневрин. Всички тези пациенти са имали рискови фактори за PRCA като инфекция с парвовирус B19, първично заболяване или съпътстващи лечения, свързани с PRCA. Механизмът на PRCA, дължащ се на инхибитори на калциневрин, не е изяснен. При диагностициране на PRCA трябва да се обмисли прекратяване на Lupkynis.

Хиперкалиемия

Съобщава се за хиперкалиемия, която може да бъде сериозна и да изисква лечение, при

инхибитори на калциневрин, включително воклоспорин (вж. точка 4.8). Съпътстващата употреба на лекарствени продукти, свързани с хиперкалиемия (напр. калий-съхраняващи диуретици, инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (ACE), блокери на рецептора на ангиотензин (ARB)), може да увеличи риска от хиперкалиемия. Препоръчва се периодично наблюдение на нивата на серумен калий на пациентите по време на лечение.

Хипертония

Воклоспорин може да причини или да влоши системна хипертония (вж. точка 4.8). Кръвното налягане трябва да се следи на всеки две седмици през първия месец след започване на воклоспорин и както е клинично показано след това. В случай на клинично значимо повишено кръвно налягане трябва да се спазват препоръките в Таблица 2.

Таблица 2: Препоръки за лечение на хипертония

Кръвно налягане	Препоръка
Систолно налягане > 130 и ≤ 165 mmHg и Диастолно налягане > 80 и ≤ 105 mmHg	Може да се започне/коригира антихипертензивна терапия
Кръвно налягане $> 165/105$ mmHg, със симптоми на хипертония	Спрете приложението на воклоспорин и започнете/коригирайте антихипертензивната терапия

Удължаване на QT интервала

Употребата на воклоспорин в комбинация с други лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QTc, може да доведе до клинично значимо удължаване на QT интервала. Определени обстоятелства може да увеличат риска от поява на torsade de pointes и/или внезапна смърт във връзка с употребата на лекарствени продукти, които удължават QTc интервала, включително брадикардия; хипокалиемия или хипомагнезиемия; съпътстваща употреба на други лекарствени продукти, които удължават QTc интервала; и наличието на вродено удължаване на QT интервала.

Невротоксичност

Пациентите, получаващи имunosупресивни терапии, включително воклоспорин, са с увеличен риск от невротоксичност (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за нова поява или влошаване на неврологични симптоми, включително припадъци, тремор или признаци и симптоми, предполагащи синдром на обратима задна енцефалопатия (PRES), и трябва да се обмисли намаляване или прекратяване на воклоспорин, ако се появят такива.

Чернодробно увреждане

Воклоспорин не е проучван при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (клас C по Child-Pugh) и следователно не се препоръчва за употреба в тази популация пациенти.

Ваксинация

Имunosупресорите може да повлияят на реакцията към ваксинация и ваксинация по време на лечение с воклоспорин може да не е толкова ефективна. Трябва да се избягва употребата на живи атенюирани ваксини.

Съпътстваща употреба с други лекарствени продукти

Едновременното приложение на воклоспорин с умерени или силни индуктори на CYP3A4 не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Безопасността и ефикасността на воклоспорин не са установени в комбинация с циклофосфамид.

Помощни вещества

Етанол

Този лекарствен продукт съдържа 21,6 mg алкохол (етанол) във всяка мека капсула. Следователно една доза 23,7 mg Lupkynis съдържа 64,8 mg етанол. Количеството във всяка доза 23,7 mg на този лекарствен продукт е еквивалентно на по-малко от 2 ml бира или 1 ml вино. Малкото количество алкохол в този лекарствен продукт няма да има никакви забележими ефекти.

Сорбитол

Този лекарствен продукт съдържа 28,7 mg сорбитол във всяка мека капсула. Трябва да се има предвид адитивният ефект на съпътстващо прилагани продукти, съдържащи сорбитол (или фруктоза), както и хранителният прием на сорбитол (или фруктоза). Съдържанието на сорбитол в лекарствени продукти за перорално приложение може да повлияе на бионаличността на други перорални лекарствени продукти, които се прилагат съпътстващо.

Соев лецитин (потенциален остатък от производствен процес)

Този лекарствен продукт може да съдържа следи от соев лецитин. Пациентите, които са имали анафилактични реакции към соя или фъстъци, не трябва да използват този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Воклоспорин се метаболизира от CYP3A4 и е инхибитор на Р-гликопротеин (Р-рр) и на транспортирания органични аниони полипептид (OATP)1B1 и OATP1B3.

Потенциал на други лекарствени продукти да влияят на експозицията на воклоспорин

Воклоспорин се метаболизира от CYP3A4. Съпътстващата употреба на лекарствени продукти или билкови средства, за които се знае, че инхибират или индуцират CYP3A4, може да повлияе на метаболизма на воклоспорин и да повиши или понижи нивата на воклоспорин в кръвта.

Инхибитори на CYP3A4

Експозицията на воклоспорин е 18,6 пъти по-висока в присъствието на силния инхибитор на CYP3A4 кетоконазол в сравнение с воклоспорин, приложен самостоятелно. Едновременното приложение на воклоспорин със силни инхибитори на CYP3A4 (напр. кетоконазол, итраконазол, кларитромицин) е противопоказано (вж. точка 4.3).

Експозицията на воклоспорин е 2,71 пъти по-висока в присъствието на умерения инхибитор на CYP3A4 верапамил в сравнение с воклоспорин, приложен самостоятелно. При едновременно приложение на воклоспорин с умерени инхибитори на CYP3A4 (напр. верапамил, флуконазол, еритромицин, дилтиазем, грейпфрут и сок от грейпфрут, вж. точка 4.2) намалете дозата до 15,8 mg сутрин и 7,9 mg вечер.

Слаби инхибитори на CYP3A4 може да повишат експозицията на воклоспорин, но не е провеждано *in-vivo* проучване. Не се налага корекция на дозата, когато воклоспорин се прилага едновременно със слаби инхибитори на CYP3A4, но се препоръчва допълнително наблюдение при започване на лечение със слаб инхибитор на CYP3A4.

Индуктори на CYP3A4

Експозицията на воклоспорин е 87% по-ниска, а максималната концентрация (C_{max}) е 68% по-ниска в присъствието на силния индуктор на CYP3A4 рифампицин (600 mg веднъж дневно за 10 поредни дни) в сравнение с воклоспорин, приложен самостоятелно. Очаква се едновременното приложение на многократни дози на умерени индуктори на CYP3A4 също да доведе до клинично значими понижения на експозицията на воклоспорин.

Не се препоръчва съпътстващо прилагане на воклоспорин със силни и умерени индуктори на CYP3A4 (напр. карбамазепин, фенобарбитал, рифампицин, жълт кантарион, ефавиренц) (вж. точка 4.4). Слаби индуктори на CYP3A4 може също да доведат до понижена експозиция и вероятно намален ефект, но клиничната значимост е неизвестна.

Потенциал на воклоспорин да влияе на експозицията на други лекарствени продукти

Субстрати на P-гр

Воклоспорин е инхибитор на P-гликопротеин (P-гр). Съпътстващото приложение на воклоспорин с многократни дози дигоксин повишава C_{max} и площта под кривата (AUC) на дигоксин съответно с 1,51 пъти и 1,25 пъти. Необходимо е повишено внимание при едновременно приложение на воклоспорин с чувствителни субстрати на P-гр, особено тези с тесен терапевтичен индекс (напр. дигоксин, дабигатран етексилат, фексофенадин), като пациентите трябва да се наблюдават по подходящ начин, както е посочено в съответната продуктова информация.

Субстрати на OATP1B1/OATP1B3

Воклоспорин е инхибитор на транспортерите OATP1B1 и OATP1B3. В едно клинично проучване съпътстващото приложение на единична 40 mg доза симвастатин с 23,7 mg BID воклоспорин повишава C_{max} и AUC на активния метаболит симвастатинова киселина (чувствителен субстрат на OATP1B1/OATP1B3) съответно 3,1 пъти и 1,8 пъти. В същото проучване експозицията на основното лекарство симвастатин (който също е субстрат на BCRP) не е засегната по отношение на AUC, докато C_{max} се повишава 1,6 пъти, което потенциално може да се припише на взаимодействие между интестинален BCRP и воклоспорин. Пациентите трябва да се наблюдават за нежелани събития, като миопатия и рабдомиолиза, когато субстрати на OATP1B1/OATP1B3 (напр. симвастатин, аторвастатин, правастатин, розувастатин) се използват съпътстващо с воклоспорин.

Субстрати на BCRP

Воклоспорин инхибира протеина на резистентност на рак на гърдата (breast cancer resistance protein, BCRP) *in vitro*. Не може да се изключи клинично значимо инхибиране на интестинален BCRP и воклоспорин може да повиши концентрацията на тези субстрати *in vivo*. Наблюдавайте употребата на субстрати на BCRP, където малки промени на концентрацията може да доведат до сериозна токсичност (напр. розувастатин), когато се използват съпътстващо с воклоспорин.

MMF

Едновременното приложение на воклоспорин с микофенолат мофетил (MMF) не е имало клинично значимо въздействие върху концентрациите на микофенолова киселина (MPA) в кръвта.

Субстрати на CYP3A4

Многократното приложение на воклоспорин перорално (0,4 mg/kg два пъти дневно) не е имало клинично значим ефект върху фармакокинетиката на чувствителния субстрат на CYP3A4 мидазолам.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни (за изхода на по-малко от 300 случая на бременност) от употребата на воклоспорин при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Lupkynis не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Кърмене

В проучване при 12 кърмещи участници, най-високата изчислена доза воклоспорин, поета от кърмаче, хранено изцяло с кърма, е 1,4% от коригираната спрямо теглото на майката доза (вж. точка 5.2). Ефектът на воклоспорин при новородени/кърмачета не е известен.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи терапията с Lurkynis, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Липсват данни за ефекта на воклоспорин върху фертилитета при хора. В проучвания при животни са наблюдавани свързани с воклоспорин промени в мъжката репродуктивна система (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Lurkynis не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции при употреба на воклоспорин са намалена eGFR (26,2%) и хипертония (19,1%).

Най-често съобщаваните сериозни нежелани реакции при употреба на воклоспорин са инфекции (10,1%), остро бъбречно увреждане (3%) и хипертония (1,9%).

През първите 4 седмици на лечение с воклоспорин обикновено се наблюдават хемодинамични намалявания на eGFR, които впоследствие се стабилизират дори ако лечението продължи (вж. точка 4.4).

Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, които възникват при пациенти с ЛН, получаващи препоръчителната доза воклоспорин, с медиана на продължителността на лечение 1 година в две плацебо-контролирани клинични проучвания и/или в условия на постмаркетингова употреба са обобщени в Таблица 3.

Всички нежелани реакции са изброени по системо-органни класове (СОК) и честота: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$), много редки ($< 1/10\,000$) и неизвестни (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Таблица 3: Нежелани реакции

Системо-органен клас	Много чести	Чести	С неизвестна честота
Инфекции и инфестации	Инфекция на горните дихателни пътища ¹	Пневмония Грип Херпес зостер Гастроентерит Инфекция на пикочните пътища	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Анемия		
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето		Хиперкалиемия Понижен апетит	
Нарушения на нервната система	Главоболие	Припадък Тремор	
Съдови нарушения	Хипертония ²		
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Кашлица		
Стомашно-чревни нарушения	Диария Коремна болка ³	Гадене Гингивална хиперплазия ⁴ Диспепсия Улцерации в устната кухина	
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Алоpecia Хипертрихоза ⁵	
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Намалена скорост на гломерулна филтрация ^{6,7}	Остро бъбречно заболяване ⁶ Остро бъбречно увреждане ⁶	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора	

¹ Включва следните предпочитани термини (ПТ): вирусна инфекция на горните дихателни пътища и бактериална инфекция на горните дихателни пътища

² Включва следните ПТ: повишено кръвно налягане, повишено диастолно кръвно налягане, диастолна хипертония

³ Включва следните ПТ: болка в горната част на корема, коремен дискомфорт

⁴ Включва следните ПТ: гингивит, гингивално кървене, гингивална хипертрофия, гингивално подуване

⁵ Включва следните ПТ: хипертрихоза, хирзутизъм

⁶ Включва ПТ бъбречно увреждане

⁷ Включва ПТ повишен креатинин в кръвта

Описание на избрани нежелани реакции

Инфекции

Общата честота на инфекции е била 62,2% в групата на воклоспорин и 54,9% в групата на плацебо. Инфекциите, възникващи при най-малко 5% от пациентите, получаващи воклоспорин, и поне с 1% по-често, отколкото при пациентите, получаващи плацебо, са били инфекции на пикочните пътища, вирусни инфекции на горните дихателни пътища, херпес зостер и гастроентерит. Сериозни инфекции са възникнали при 10,1% от пациентите на воклоспорин и при 10,2% от пациентите на плацебо; най-честите са били пневмония (4,1% при воклоспорин, 3,8% при плацебо), гастроентерит (1,5% при воклоспорин, 0,4% при плацебо) и инфекции на

пикочните пътища (1,1% при воклоспорин, 0,4% при плацебо). Сериозни опортюнистични инфекции са възникнали при 1,1% от пациентите на воклоспорин и при 0,8% от пациентите на плацебо. Инфекции с летален изход са възникнали при 0,7% от пациентите, получаващи воклоспорин, и при 0,8% от пациентите, получаващи плацебо (вж. точка 4.4).

Бъбречна токсичност

Нежеланите реакции, предполагащи бъбречна токсичност, които са възникнали с честота $\geq 1\%$ по-висока при воклоспорин в сравнение с плацебо, са били намалена eGFR (26,2% *спрямо* 9,4%), бъбречно увреждане (5,6% *спрямо* 2,6%), остро бъбречно увреждане (3,4% *спрямо* 0,8%) и хиперкалиемия (1,9% *спрямо* 0,8%). За сериозни нежелани реакции се съобщава при 5,2% от пациентите на воклоспорин и при 3,4% от пациентите на плацебо.

Най-честите нежелани реакции, водещи до модификация на дозата (намаляване на дозата или временно преустановяване), са били намалена eGFR (23,6% при воклоспорин, 6,8% при плацебо), бъбречно увреждане (3,0% при воклоспорин, 0,8% при плацебо) и остро бъбречно увреждане (0,7% при воклоспорин, 0 при плацебо). Най-честите нежелани реакции, водещи до постоянно преустановяване на лекарствения продукт, са били намаления на eGFR (3,7% при воклоспорин, 1,9% при плацебо) и бъбречно увреждане (1,9% при воклоспорин, 1,5% при плацебо). След намаляване на eGFR медианата на времето до възстановяване е била 49 дни за пациенти на воклоспорин с намаляване на eGFR $\geq 20\%$. Подобно, за пациенти на воклоспорин с намаляване на eGFR $\geq 30\%$ медианата на времето до възстановяване е била 102 дни.

Хипертония

За хипертония се съобщава при 19,1% от пациентите на воклоспорин и при 8,6% от пациентите на плацебо. Честотата на хипертония е била по-висока през първите 4 седмици на лечение с воклоспорин и намалява след това. Хипертонията е била тежка при 1,1% от пациентите на воклоспорин и при 0,8% от пациентите на плацебо. Сериозна хипертония е възникнала при 1,9% от пациентите на воклоспорин и при 0,4% от пациентите на плацебо.

Дългосрочна експозиция (до 36 месеца)

Моделът на нежелани реакции при продължително лечение (от 12 до 36 месеца) е бил в съответствие с този, наблюдаван през първата година на лечение. Въпреки това честотата на преобладаващото болшинство събития е била по-ниска през следващите години. Общата честота на инфекции е била 49,1% в групата на воклоспорин и 43,0% в групата на плацебо. Инфекциите, възникващи при най-малко 5% от пациентите, получаващи воклоспорин, и поне с 1% по-често, отколкото при пациентите, получаващи плацебо, са били инфекции на пикочните пътища, инфекции на горните дихателни пътища, вирусни инфекции на горните дихателни пътища и гастроентерит. Сериозни инфекции са възникнали при 6,9% от пациентите на воклоспорин и при 8,0% от пациентите на плацебо; най-честите са били коронавирусна инфекция (1,7% при воклоспорин, 5,0% при плацебо) и вирусна пневмония (1,7% при воклоспорин, 0% при плацебо). Нежеланите реакции, предполагащи бъбречна токсичност, които са възникнали с по-висока честота при воклоспорин в сравнение с плацебо, са били намалена eGFR (10,3% *спрямо* 5,0%) и бъбречно увреждане (3,4% *спрямо* 2,0%). За хипертония се съобщава при 8,6% от пациентите на воклоспорин и при 7,0% от пациентите на плацебо.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Съобщава се за случаи на инцидентно предозиране при воклоспорин; симптомите включват тремор и тахикардия. В проучване на взаимодействия при здрави доброволци

едновременното приложение на кетоконазол и воклоспорин е довело до 18,6 пъти увеличаване на експозицията на воклоспорин и се наблюдава увеличаване на серумния креатинин, понижаване на серумния магнезий и повишаване на кръвното налягане. Симптомите на предозиране с други инхибитори на калциневрин (но ненаблюдавани при воклоспорин) включват главоболие, гадене и повръщане, инфекции, уртикария, летаргия, промени в нивата на електролитите и повишаване на урейния азот в кръвта и аланин аминотрансфераза.

Няма специфичен антидот за терапия с воклоспорин. При предозиране трябва да се предприемат общи поддържащи мерки и симптоматично лечение, включително временно спиране на лечението с воклоспорин и оценка на нивата на уреен азот в кръвта, серумен креатинин, eGFR и аланин аминотрансфераза.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: имуносупресанти, инхибитори на калциневрин, АТС код: L04AD03

Механизъм на действие

Воклоспорин е инхибиращ калциневрин имуносупресант, който инхибира калциневрин по дозозависим начин до максимална доза 1,0 mg/kg. Активирането на лимфоцити включва повишаване на концентрациите на втреклетъчния калций. Калциневрин е калций/калмодулин-зависима фосфатаза, чиято активност е необходима за индуциране на образуването и пролиферацията на лимфокини в Т-клетките. Имуносупресивната активност води до инхибиране на пролиферацията на лимфоцити, образуването на цитокин в Т-клетките и експресия на повърхностни антигени за активиране на Т-клетките.

Фармакодинамични ефекти

Сърдечна електрофизиология

В едно рандомизирано, контролирано с плацебо и активно средство (моксифлоксацин 400 mg) проучване на еднократна доза с паралелен дизайн на проучването дозозависимият ефект на удължаване на QT интервала е открит при воклоспорин в дозовия диапазон от 0,5 mg/kg до 4,5 mg/kg (до 9 пъти покритие на терапевтичната експозиция). Дозозависимият ефект на удължаване на QT интервала е наблюдаван с време до максимално увеличаване на QTc интервала от 4 часа до 6 часа след доза при различни дозови нива. Максималните средни плацебо-коригирани промени на QTcF от изходно ниво след доза воклоспорин 0,5 mg/kg, 1,5 mg/kg, 3,0 mg/kg и 4,5 mg/kg са съответно 6,4 msec, 17,5 msec, 25,7 msec и 34,6 msec.

В отделно, рандомизирано, плацебо-контролирано, кръстосано проучване при 31 здрави участници липсата на големи средни увеличения (т.е. > 20 msec) се наблюдава след 7 дни на лечение с воклоспорин 0,3 mg/kg, 0,5 mg/kg и 1,5 mg/kg два пъти дневно (приблизително 6 пъти покритие на терапевтичната експозиция). Механизмът на ефекта на удължаване на QT интервала, както е наблюдаван в проучвания на еднократна и многократна дози, е неизвестен.

Въз основа на данни при пациенти с ЛН, получаващи воклоспорин 23,7 mg или 39,5 mg два пъти дневно, регресионен анализ на плацебо-коригирана промяна на QTcF от изходно ниво показва минимален отрицателен наклон (-0,065344 msec/ng/ml), който не се различава статистически от наклон 0 (p = 0,1042).

Клинична ефикасност и безопасност

Безопасността и ефикасността на воклоспорин са изследвани в две плацебо-контролирани клинични изпитвания (AURORA 1 и AURA-LV) при пациенти с ЛН клас III или IV

(самостоятелно или в комбинация с клас V) или чист клас V. Всички пациенти получават фонова терапия с MMF (2 g/ден) и кортикостероиди (до общо 1 g интравенозен (i.v.) метилпреднизолон в дните 1 и 2, последвана от начална доза перорални кортикостероиди 25 mg/ден (или 20 mg/ден, ако телесното тегло е < 45 kg), намалена до 2,5 mg/ден до седмица 16.

Пациентите, които завършват проучването AURORA 1, могат да продължат в 2-годишното продължаващо проучване (AURORA 2).

Фаза 3 AURORA 1

Проучването AURORA 1 е фаза 3, проспективно, рандомизирано, двойно-сляпо проучване, сравняващо воклоспорин 23,7 mg (отговарящи на доза 0,37 mg/kg) два пъти дневно (n = 179) *спрямо* плацебо (n = 178) в продължение на 52-седмичен период на лечение. Демографските характеристики на пациентите в проучването са добре балансирани в двете групи на лечение. Средната възраст е 33 години (диапазон от 18 години до 72 години) и болшинството пациенти са жени (87,7%), от които 81,8% са с детероден потенциал.

Повечето пациенти са от бялата (36,1%) или азиатската (30,5%) раса и приблизително една трета от популацията на проучването е от испански или латински произход. Средното тегло е 66,5 kg (диапазон от 36 kg до 142 kg). Медианата на времето до диагностициране на системен лупус еритематозус (СЛЕ) е 5,0 години и медианата на времето до диагностициране на ЛН е 2,0 години.

Преди да влязат в проучването AURORA 1, повечето пациенти (98%) са получавали лечение за ЛН в миналото, като приблизително 55% от пациентите са приемали MMF при скрининга. Делът на пациентите, които досега не са лекувани за ЛН, е много нисък (2%).

Повече пациенти в групата на воклоспорин, отколкото в групата на плацебо, са постигнали първичната крайна точка на бъбречно повлияване (Таблица 4).

Таблица 4: AURORA 1 – Обобщение на ключови крайни точки на ефикасност

	Воклоспори н (n = 179) n (%)	Плацебо (n = 178) n (%)	Съотношен ие на вероятност ите <i>спрямо</i> плацебо (95% CI)	р- стойност
Бъбречно повлияване към седмица 52	73 (40,8)	40 (22,5)	2,65 (1,64, 4,27)	< 0,001
Бъбречно повлияване към седмица 24	58 (32,4)	35 (19,7)	2,23 (1,34, 3,72)	= 0,002
Частично бъбречно повлияване* към седмица 24	126 (70,4)	89 (50,0)	2,43 (1,56, 3,79)	< 0,001
Частично бъбречно повлияване* към седмица 52	125 (69,8)	92 (51,7)	2,26 (1,45, 3,51)	< 0,001

* Частичното бъбречно повлияване се определя като 50% понижаване на UPCr.

Забележки: CI = доверителен интервал; UPCr = съотношение на протеин/креатинин в урината

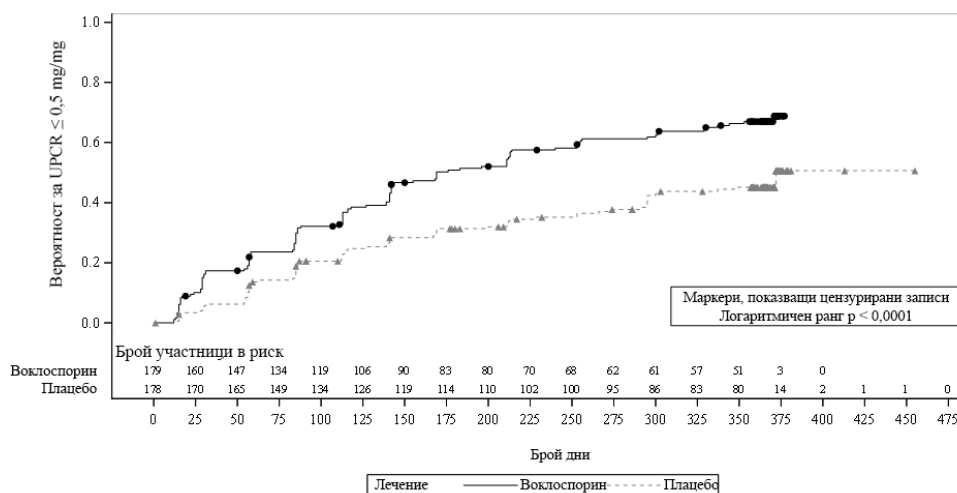
Общият дял на пациентите, които постигнат всеки от компонентите, оценени за първичната крайна точка към 52 седмица в групата на воклоспорин *спрямо* групата на плацебо, е:

- съотношение на протеин/креатинин в урината (UPCr)
≤ 0,5 mg/mg: 45,3% *спрямо* 23,0%
- с нормална, стабилна бъбречна функция (определена като eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² или без потвърдено намаляване на eGFR от изходно ниво > 20%): 82,1% *спрямо* 75,8%

- в присъствието на устойчива, ниска доза стероиди (не повече от 10 mg за ≥ 3 последователни дни или за ≥ 7 дни общо през седмица 44 до 52): 87,2% *спрямо* 85,4%
- и неполучаващи спасително лекарство за ЛН: 91,1% *спрямо* 86,5%

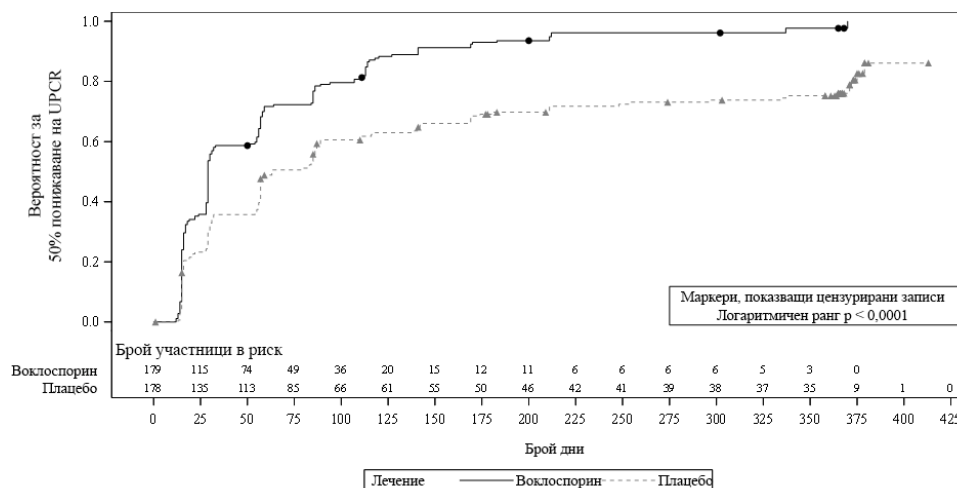
Повече пациенти в групата на воклоспорин, отколкото в групата на плацебо, постигнат $\text{UPCR} \leq 0,5 \text{ mg/mg}$ (64,8% *спрямо* 43,8%) и времето до $\text{UPCR} \leq 0,5 \text{ mg/mg}$ е значително по-кратко при лечение с воклоспорин (медиана на времето: 169 дни *спрямо* 372 дни за лечение с плацебо; коефициент на риска (HR) 2,02; 95% CI: 1,51, 2,70; $p < 0,001$).

Фигура 1: Крива на Каплан-Майер на времето (дни) до $\text{UPCR} \leq 0,5 \text{ mg/mg}$



Времето за постигане на 50% понижаване на UPCR е значително по-кратко в групата на воклоспорин, отколкото в групата на плацебо (HR 2,05; 95% CI: 1,62, 2,60; $p < 0,001$). Медианата на времето до 50% понижаване на UPCR е 29 дни за воклоспорин *спрямо* 63 дни за плацебо (фигура 2).

Фигура 2: Крива на Каплан-Майер на времето (дни) до 50% понижаване на UPCR от изходно ниво



Над 80% от пациентите в проучването AURORA 1 постигат намаляване на дозата перорални кортикостероиди до $\leq 2,5 \text{ mg/ден}$ в седмица 24 и тази доза се поддържа от над 75% от пациентите в седмица 52.

Фаза 3 AURORA 2

Проучването AURORA 2 е продължаващо проучване за оценка на дългосрочната безопасност и

ефикасност на воклоспорин при пациенти, които са завършили лечението в проучването AURORA 1. Пациентите остават на същото лечение и доза воклоспорин ($n = 116$) или плацебо ($n = 100$), като в края на AURORA 1, и продължават лечението в продължение на до 2 допълнителни години. Над 85% от пациентите завършват проучването (воклоспорин: 87,1%, плацебо 85,0%); 79,3% от пациентите на воклоспорин и 73% от пациентите на плацебо в края на проучването са все още на лечението по проучването.

Делът на пациентите с бъбречен отговор през месец 36 е 33% (59/179) в групата на воклоспорин и 22% (39/178) в групата на плацебо (ITT, AURORA 1) и 51% (59/116) в групата на воклоспорин и 39% (39/100) в групата на плацебо (ITT, AURORA 2).

Педиатрична популация

Европейската Агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Lurkynis в една или повече подгрупи на педиатричната популация при ЛН (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение (воклоспорин 23,7 mg два пъти дневно) медианата на времето до постигане на максимални концентрации в цялата кръв (C_{max}) е 1,5 часа (диапазон: от 0,75 часа до 2 часа). При схема на дозиране два пъти дневно стационарно състояние на воклоспорин се постига след 6 дни и воклоспорин се кумулира приблизително 2 пъти спрямо еднократна доза. В стационарно състояние най-ниските стойности на C_{max} в цяла кръв и преди доза за воклоспорин са съответно 120 ng/ml (32% CV) и 15,0 ng/ml (49% CV). *In-vitro* данните, изследващи дали воклоспорин е субстрат на ефлуксните транспортери P-gp или BCRP, са неубедителни, но не се очакват клинично значими ефекти на инхибитори на P-gp/BCRP.

Едновременното приложение на воклоспорин с храна намалява както скоростта, така и степента на абсорбция. C_{max} и AUC на воклоспорин се понижават с 53% и 25%, когато се приема с богата на мазнини храна, и с 29% и 15%, когато се приема с бедна на мазнини храна. Тези промени не се считат за клинично значими. Следователно воклоспорин може да се приема със или без храна.

Разпределение

Воклоспорин се свързва 97% с плазмени протеини. Воклоспорин се разделя екстензивно в червените кръвни клетки и разпределението между цяла кръв и плазма зависи от концентрацията и температурата. Популационен фармакокинетичен анализ при пациенти дава резултат за привидния обем на разпределение (V_{ss}/F) 2 154 l.

Биотрансформация

Воклоспорин се метаболизира екстензивно, главно от CYP3A4, за да образува оксидативни метаболити. Воклоспорин е основният компонент в кръвообръщението след еднократна доза [^{14}C]-воклоспорин. Един основен метаболит се наблюдава в човешката кръв и представлява 16,7% от общата експозиция. Не се очаква основният метаболит да допринесе за фармакологичната активност на воклоспорин, тъй като за него се съобщава около 8 пъти по-малка сила в анализ на пролиферацията на лимфоцити и той има по-ниска експозиция, отколкото воклоспорин.

Елиминиране

Средният привиден клирънс в стационарно състояние (CL_{ss}/F) след воклоспорин 23,7 mg два пъти дневно е 63,6 l/h (37,5% CV). Средният терминален полуживот ($t_{1/2}$) в стационарно

състояние е приблизително 30 часа (диапазон: от 24,9 часа до 36,5 часа).

След еднократно перорално приложение на 70 mg [^{14}C]-воклоспорин 94,8% от радиоактивността се възстановява 168 часа след доза: 92,7% се възстановява във фекалиите (включително 5% като непроменен воклоспорин) и 2,1% се възстановява в урината (включително 0,25% като непроменен воклоспорин).

Линейност/нелинейност

При здрави доброволци нелинейност между доза и експозиция се наблюдава в долния край на проучения дозов диапазон (от 0,25 mg/kg до 1,5 mg/kg два пъти дневно), което има относително слаб ефект върху фармакокинетиката. Факторът на пропорционалност на дозата винаги е бил по-малък от 1,5. Тази нелинейност не е открита в проучения дозов диапазон при пациенти с ЛН.

Фармакокинетика в специални популации

Бъбречно увреждане

В клинични проучвания бъбречната функция се следи чрез eGFR и дозите се коригират въз основа на предварително определен протокол за корекция на дозата. Включените пациенти с ЛН имат на изходно ниво eGFR > 45 ml/min/1,73 m². Корекциите на дозата трябва да следват препоръките, посочени в Таблица 1.

Специално проучване на бъбречно увреждане открива, че след еднократна и многократна дози воклоспорин $C_{\max}$ и AUC са сходни при доброволци с лека (креатининов клирънс (CL_{Cr}) от 60 ml/min до 89 ml/min, както е изчислен по Cockcroft Gault) и умерена (CL_{Cr} от 30 mL/min до 59 ml/min) степен на бъбречно увреждане в сравнение с доброволци с нормална бъбречна функция ($CL_{Cr} \geq 90$ ml/min). След еднократна доза воклоспорин при доброволци с тежка степен на бъбречно увреждане ($CL_{Cr} < 30$ ml/min) $C_{\max}$ и AUC се увеличават съответно 1,5 пъти и 1,7 пъти. Ефектът на бъбречно заболяване в краен стадий (ESRD) със или без хемодиализа върху фармакокинетиката на воклоспорин е неизвестен (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

Специално проучване на чернодробно увреждане сравнява системната експозиция на воклоспорин при пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане (съответно клас А и В по Child-Pugh) спрямо контролни здрави доброволци с нормална чернодробна функция. При пациенти с лека или умерена степен на чернодробно увреждане $C_{\max}$ и AUC₀₋₄₈ на воклоспорин се увеличават съответно с 1,5 пъти и приблизително 2 пъти (вж. точка 4.2). Воклоспорин не е оценяван при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане (клас С по Child-Pugh) и употребата му при тези пациенти не се препоръчва (вж. точка 4.4).

Възраст, пол, раса и телесно тегло

Популационен фармакокинетичен анализ, оценяващ ефектите на възрастта, пола, расата и телесното тегло, не предполага никакво клинично значимо въздействие на тези ковариати върху експозициите на воклоспорин.

Кърмене

След единична доза 23,7 mg воклоспорин при кърмещи доброволки (вж. точка 4.6) средно 0,00472 mg воклоспорин е екскретиран в кърмата за 48 часа, като 80% са екскретирани в рамките на 12 часа. Данните показват, че съотношението на експозиция на воклоспорин в млякото спрямо кръвта на майката е в диапазона от 0,42 до 0,95. При прием на кърма 200 ml/kg/ден, най-високата относителна доза за кърмачето е 1,4% от коригираната спрямо теглото на майката доза.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Нежеланите реакции, които не се наблюдават в клинични проучвания, но се наблюдават при

животни при нива на експозиция, подобни на нивата на клинична експозиция, и е възможно да имат значение за клиничната употреба, са, както следва:

Проучвания при животни с многократно доза показват неврохистологични находки на глиоза и периваскуларни инфилтрати в мозъка и гръбначния мозък при плъхове, но не и при кучета или маймуни. Тези находки не са наблюдавани при дози приблизително 0,3 пъти максималната препоръчвана доза при хора (maximum recommended human dose, MRHD) 23,7 mg воклоспорин два пъти дневно въз основа на експозицията на лекарствения продукт (AUC).

В 39-седмично проучване на перорална токсичност при маймуни от рода *cynomolgus* малигнени лимфоми възникват при доза 150 mg/kg/ден (приблизително 4 пъти и 7 пъти над MRHD въз основа на експозиция на лекарствен продукт (AUC) съответно при мъжки и женски животни). При тази доза маймуните изпитват високи нива на имunosупресия, както се посочва от максималните нива на инхибиране на калциневрин (E_{max}), по-високи от 80%. Нивото без наблюдавани нежелани реакции (NOAEL) за тази находка е 75 mg/kg/ден (приблизително 4 пъти MRHD въз основа на експозиция на лекарствен продукт (AUC), за мъжки и женски животни).

Не са наблюдавани мутагенни или генотоксични ефекти на воклоспорин в конвенционални проучвания за генотоксичност.

В 2-годишно проучване на канцерогенността при мишки с перорален воклоспорин се наблюдава увеличена честота на малигнен лимфом при най-високата изследвана доза (30 mg/kg/ден; приблизително 7,5 пъти MRHD на база експозиция на лекарствен продукт (AUC)). Този резултат се счита за вторичен по отношение на свързаната с воклоспорин имунна супресия. NOAEL е 10 mg/kg/ден (приблизително 1 път MRHD въз основа на експозиция на лекарствен продукт (AUC)).

В проучване на фертилитета при плъхове с 50:50 смес на воклоспорин с неговия цис-изомер са забелязани понижавания на теглото на мъжките репродуктивни органи, включително опашка на епидидим, епидидим, семенни мехурчета, простата и тестиси, при доза 25 mg/kg/ден. NOAEL за тези находки е 10 mg/kg/ден (приблизително 5 пъти MRHD въз основа на експозиция на лекарствен продукт (AUC)). Параметрите на чифтосване и плодовитост, подвижността на сперматозоидите, броят и плътността, броят на фазите на еструс на 14 дни и параметрите на цезарово сечение не са засегнати. Намаляване на теглото на простатата и тестисите се наблюдава и в 13-седмичното и 26-седмичното проучвания за токсичност при многократно доза с перорална 50:50 смес на воклоспорин с неговия цис-изомер при дози 25 mg/kg/ден и 10 mg/kg/ден или 18 пъти и 7 пъти MRHD въз основа на експозиция на лекарствен продукт (AUC). NOAEL за тези ефекти в 26-седмичното проучване с многократно приложение е 2,5 mg/kg/ден (приблизително 1 път MRHD въз основа на експозиция на лекарствен продукт (AUC)).

Проучвания на ембрио-феталното развитие са проведени със смес 50:50 на воклоспорин и неговия цис-изомер при плъхове и зайци и с воклоспорин при зайци. Ембрио-фетална токсичност се наблюдава само при дози, които се свързват с токсичност при майката (при дози приблизително 15 пъти и 1 път MRHD въз основа на експозиция на лекарствен продукт (AUC) съответно при плъхове и зайци). Ефектите при майката включват промени на телесното тегло и/или подути млечни жлези, докато феталните ефекти включват леко намаляване на телесно тегло и свързани промени в развитието на скелета. В проучванията не са забелязани малформативни ефекти. NOAEL са били 10 mg/kg/ден при плъхове и 1 mg/kg/ден при зайци (приблизително 7 пъти и 0,01 пъти MRHD въз основа на експозиция на лекарствения продукт (AUC), съответно за плъхове и зайци).

В проучване на пре- и постнаталното развитие при плъхове, токсичност при майката при доза 25 mg/kg/ден 50:50 смес на воклоспорин с неговия цис-изомер (приблизително 17 пъти MRHD въз основа на експозиция на лекарствен продукт (AUC)) забавя раждането (дистокия), което довежда до намаляване на средния общ брой новородени и оцелели малки на котило. Тази доза

се свързва с токсичност при майката въз основа на намалено наддаване на тегло. Не са наблюдавани нежелани ефекти при майки или техните малки при дози приблизително 3 пъти MRHD и по-ниски (въз основа на експозиция на лекарствения продукт (AUC) при перорална NOAEL доза при майката 10 mg/kg/ден). Няма ефекти върху поведенческото и физическото развитие или репродуктивната ефективност на мъжки или женски малки. Дозата без ефект върху раждането и оцеляването на малките е 10 mg/kg/ден.

Радиоактивността, произтичаща от лекарствения продукт, се разпределя бързо в млякото след перорално приложение на [¹⁴C]-воклоспорин при лактиращи плъхове. Когато даден лекарствен продукт присъства в животинската кърма, е вероятно той да присъства и в човешката кърма.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Етанол
Витамин Е (E307) полиетиленгликол сукцинат (токоферсолан)
Полисорбат 40
Средноверижни триглицериди

Състав на капсулата

Желатин
Сорбитол
Глицерин
Пречистена вода
Титанов диоксид (E171)
Червен железен оксид (E172)
Жълт железен оксид (E172)

Спомагателни вещества

Соев лецитин

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

4 години

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25 °C.

Да се съхранява в оригиналния блистер, за да се предпази от влага.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Меките капсули се предлагат в студено формовани алуминиеви блистери, ламинирани подложки и покривни материали, които са термозапечатани заедно. Всеки блистер съдържа 18 меки капсули. Една картонена опаковка съдържа 180 или 576 меки капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT Amsterdam
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1678/001 (180 меки капсули)
EU/1/22/1678/002 (576 меки капсули)

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15 септември 2022 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

Millmount Healthcare Limited
Block-7, City North Business Campus, Stamullen, Co. Meath, K32 YD60,
Ирландия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Lupkynis 7,9 mg меки капсули
воклоспорин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка мека капсула съдържа 7,9 mg воклоспорин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа алкохол (етанол), сорбитол и може да съдържа следи от соев лецитин.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Мека капсула
180 меки капсули
576 меки капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Перорално приложение.
Гълтайте меките капсули цели.
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява под 25 °C.
Да се съхранява в оригиналния блистер, за да се предпази от влага.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT Amsterdam
Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/22/1678/001 (180 меки капсули)
EU/1/22/1678/002 (576 меки капсули)

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

lupkynis 7,9 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ
БЛИСТЕР**

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Lupkynis 7,9 mg капсула
voclosporin

2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Otsuka

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Lupkynis 7,9 mg меки капсули

воклоспорин (voclosporin)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Lupkynis и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Lupkynis
3. Как да приемате Lupkynis
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Lupkynis
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Lupkynis и за какво се използва

Lupkynis съдържа активното вещество воклоспорин. Използва се за лечение на възрастни на над 18 години с лупусен нефрит (възпаление на бъбреците, причинено от лупус).

Активната съставка в Lupkynis принадлежи към група лекарства, известни като инхибитори на калциневрин, които може да се използват за контролиране на имунния отговор на Вашия организъм (имуносупресанти). При лупус имунната система (естествената защита на организма) по погрешка атакува части от собствения си организъм, включително бъбреците (лупусен нефрит). Като намалява отговора на имунната система, лекарството намалява възпалението на бъбреците Ви и намалява симптомите като подуване на краката, глезените или стъпалата, високо кръвно налягане, умора, както и подобрява бъбречната Ви функция.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Lupkynis

Не приемайте Lupkynis

- Ако сте алергични към воклоспорин или към някоя от другите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- Ако приемате други лекарства като кетоконазол таблетки (използвани за лечение на синдром на Кушинг, когато организмът произвежда прекомерно количество кортизол), итраконазол или кларитромицин (използван за лечение на определени гъбични и бактериални инфекции).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете Lurkynis, ако някое от следните се отнася за Вас:

- ако Вашето бъбречно заболяване се влоши, може да се наложи промяна на Вашата доза от лекарството. Вашият лекар редовно ще проверява колко добре работят бъбреците Ви.
- ако имате рискови фактори за придобита (чиста) аплазия на червените кръвни клетки (PRCA) – рядко заболяване, при което костният мозък не произвежда достатъчно червени кръвни клетки. Такива рискови фактори са предишна инфекция с парвовирус В19 или други лечения в миналото, които могат да причинят PRCA.
- ако страдате от или развиете високо кръвно налягане. Вашият лекар ще проверява кръвното Ви налягане на всеки две седмици през първия месец и редовно след това. Той/тя може да Ви даде лекарство за понижаване на кръвното налягане или да Ви каже да спрете приема на това лекарство.
- Това лекарство може да увеличи риска от състояния на нервната система като главоболие, треперене, промени в зрението, припадъци, обърканост или слабост в един или повече крайници. Ако изпитате някой от тези нови симптоми или влошаване на съществуващи симптоми, Вашият лекар може да обмисли спиране или намаляване на дозата на това лекарство (вижте точка 4).
- ако планирате ваксинация или сте имали ваксинация в рамките на последните 30 дни. Това лекарство може да повлияе на реакцията на ваксинация и ваксинация по време на лечение с това лекарство може да не е толкова ефективна.
- ако преди това сте изпитвали внезапни животозастрашаващи алергични реакции (анафилактични реакции) към соя или фъстъци, не приемайте това лекарство.

Това лекарство може да повиши нивата на калий в кръвта Ви, което може да е сериозно и да изисква лечение. Вашият лекар ще проверява периодично нивата на калий по време на лечението.

Това лекарство не е проучвано при пациенти с тежки чернодробни проблеми и следователно не се препоръчва при тези пациенти.

Това лекарство може да повлияе електрическата активност на сърцето Ви (удължаване на QT интервала). Това може да доведе до сериозно нарушение на сърдечния ритъм. Ранните симптоми са замаяност и припадък.

Слънчева и UV светлина

Това лекарство може да увеличи риска от развитие на някои видове рак, особено на кожата. Трябва да избягвате или ограничавате излагането си на слънчева и ултравиолетова светлина, като носите подходящо защитно облекло и често нанасяте слънцезащитни продукти с висок защитен фактор.

Инфекции

Това лекарство може да увеличи риска от развитие на инфекции, някои от които могат да бъдат сериозни или дори фатални. Свържете се с Вашия лекар, ако имате някакви признаци на инфекция, като температура, втрисане или възпалено гърло. Вашият лекар ще реши дали трябва да спрете приема на това лекарство (вижте точка 4).

Деца и юноши

Не приемайте това лекарство, ако сте на възраст под 18 години, тъй като то не е проучвано в тази възрастова група.

Старческа възраст

Това лекарство не се препоръчва, ако сте на възраст над 75 години, тъй като то не е проучвано в тази възрастова група.

Други лекарства и Lurkynis

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е

възможно да приемате други лекарства.

По-специално кажете на Вашия лекар, ако приемате:

- Лекарства, използвани за лечение на гъбични инфекции, като итраконазол и флуконазол.
- Лекарства, използвани за лечение на синдром на Кушинг (когато организмът произвежда прекомерно количество кортизол), като кетоконазол таблетки.
- Лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане или сърдечни проблеми, като дигоксин, дилтиазем и верапамил.
- Лекарства за предотвратяване на образуването на кръвни съсиреци като дабигатран етексилат.
- Лекарства, използвани за лечение на епилепсия, като карбамазепин и фенобарбитал.
- Растителни препарати, съдържащи жълт кантарион, използвани за лечение на лека депресия.
- Лекарства за облекчаване на симптоми, свързани със сезонен алергичен ринит, като фексофенадин.
- Антибиотици, използвани за лечение на бактериални инфекции, като рифампицин, кларитромицин и еритромицин.
- Лекарства за понижаване на холестерола като симвастатин, аторвастатин, розувастатин и правастатин.
- Лекарства, използвани за лечение на инфекции с ХИВ, като антиретровирусното средство ефавиренц.

Lupkynis с храни и напитки

Това лекарство може да се приема със или без храна. Избягвайте да ядете грейпфрут и да пиете сок от грейпфрут по време на лечение с това лекарство, тъй като те могат да повлияят на начина на действие на лекарството.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Това лекарство не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

Кажете на Вашия лекар, ако кърмите. Това лекарство може да премине в кърмата и не е известно дали може да засегне бебето Ви. Вашият лекар ще обсъди с Вас дали да спрете лечението с това лекарство, докато кърмите, или да спрете да кърмите.

Липсват данни за ефекта на това лекарство при хората по отношение на способността за създаване на потомство.

Шофиране и работа с машини

Не се очаква Lupkynis да повлияе на способността Ви за шофиране и работа с машини.

Lupkynis съдържа алкохол

Това лекарство съдържа 21,6 mg алкохол (етанол) във всяка капсула. Следователно една доза от 3 капсули Lupkynis съдържа 64,8 mg етанол, което е еквивалентно на по-малко от 2 ml бира или 1 ml вино. Малкото количество алкохол в това лекарство няма да има никакви забележими ефекти.

Lupkynis съдържа сорбитол

Това лекарство съдържа 28,7 mg сорбитол във всяка капсула.

Lupkynis може да съдържа соев лецитин

Това лекарство може да съдържа следи от соев лецитин. Ако получите анафилактични реакции към соя или фъстъци, не трябва да използвате това лекарство.

3. Как да приемате Lurkynis

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителната доза Lurkynis е три капсули два пъти дневно, приемани през устата.

Капсулите трябва да се гълтат цели и могат да се приемат със или без храна.

Приемайте дневните дози горе-долу по едно и също време всеки ден, през интервал най-малко 8 часа и в най-добрия случай през 12 часа (например в 8 часа сутринта и в 20 часа вечерта).

Това лекарство трябва да се използва в комбинация с друго имуносупресивно лекарство – микофенолат мофетил.

Ако сте приели повече от необходимата доза Lurkynis

Ако случайно сте приели твърде много капсули, свържете се незабавно с Вашия лекар или най-близкото спешно отделение на болница. Симптомите на предозиране може да включват бързо сърцебиене и тремор (неконтролирано треперене на една или повече части от тялото).

Ако сте пропуснали да приемете Lurkynis

Ако пропуснете доза, приемете я възможно най-бързо и в рамките на 4 часа от пропускането на дозата. Ако са минали повече от 4 часа от времето, когато обикновено приемате лекарството, просто пропуснете тази доза и приемете следващата редовна доза в обичайното време. Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Lurkynis

Не спирайте лечението, освен ако Вашият лекар не Ви каже да направите това.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Възможни са следните нежелани реакции при това лекарство:

Сериозни нежелани реакции

Ако възникне някое от следните, потърсете незабавно медицинска помощ, тъй като Вашият лекар може да Ви посъветва да спрете приема на това лекарство или да намали дозата.

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Симптоми на инфекция (като повишена температура, болки в тялото, чувство на умора, кашлица или кихане, гадене, повръщане или диария)

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Нови развиващи се симптоми на нервни или мозъчни проблеми, като припадъци

Други нежелани реакции

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- Инфекция на горната част на гръдния кош
- Намаляване на червените кръвни клетки, което може да доведе до поява на бледа кожа

- или да предизвика слабост или задух (анемия)
- Главоболие
- Повишено кръвно налягане
- Кашлица
- Диария
- Болка в стомаха (корема)
- Промени в бъбречната функция, които може да намалят количеството урина, която произвеждате и може да причинят ново или влошаващо се подуване на краката или ходилата

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- Повишена температура, кашлица, затруднено или болезнено дишане, хрипове, болка в гръдния кош при дишане (възможни симптоми на пневмония)
- Инфекции, които може да са бактериални, като инфекции на пикочните пътища, или вирусни, като херпес
- Възпаление на стомаха и червата
- Грип
- Повишени нива на калий в кръвта, наблюдавани при кръвно изследване
- Понижен апетит
- Тремор
- Чувство на неразположение
- Необичайно подуване, кръвене и/или възпаление на венците
- Рани (язви) в устата
- Лошо храносмилане
- Косопад
- Прекомерен и/или необичаен растеж на коса в някоя част на тялото
- Умора

С неизвестна честота (честотата не може да бъде оценена от наличните данни)

- Свръхчувствителност

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Lurkynis

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и блистера след „Годен до:/EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява под 25 °C.

Да се съхранява в оригиналния блистер, за да се предпази от влага.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Lurkynis

- Активно вещество: воклоспорин. Всяка мека капсула Lurkynis съдържа 7,9 mg воклоспорин.

- Други съставки:
Капсулно съдържимо: етанол, витамин Е (Е307) полиетиленгликол сукцинат (токоферсолан), полисорбат 40 и средноверижни триглицериди
Състав на капсулата: желатин, сорбитол, глицерин, пречистена вода, титанов диоксид (Е171), червен железен оксид (Е172), жълт железен оксид (Е172)
Спомагателни вещества: соев лецитин

Как изглежда Lurkynis и какво съдържа опаковката

Lurkynis 7,9 mg розови/оранжеви меки капсули с размери приблизително 13 mm × 6 mm, опаковани в блистери. Всеки блистер съдържа 18 меки капсули. Една картонена опаковка съдържа 180 или 576 меки капсули.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
 Herikerbergweg 292
 1101 CT Amsterdam
 Нидерландия

Производител

Millmount Healthcare Limited
 Block-7, City North Business Campus, Stamullen, Co. Meath, K32 YD60,
 Ирландия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Otsuka Pharma Scandinavia AB
 Tél/Tel: +46 (0) 8 545 286 60

Lietuva

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
 Tel: +31 (0) 20 85 46 555

България

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
 Тел: +31 (0) 20 85 46 555

Luxembourg/Luxemburg

Otsuka Pharma Scandinavia AB
 Tél/Tel: +46 (0) 8 545 286 60

Česká republika

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
 Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Magyarország

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
 Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB
 Tlf.: +46 (0) 8 545 286 60

Malta

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
 Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH
 Tel: +49 (0) 69 1700 860

Nederland

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
 Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Eesti

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
 Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB
 Tlf: +46 (0) 8 545 286 60

Ελλάδα

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
 Τηλ: +31 (0) 20 85 46 555

Österreich

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
 Tel: +31 (0) 20 85 46 555

España

Otsuka Pharmaceutical S.A

Polska

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +34 (0) 93 208 1020

France

Otsuka Pharmaceutical France SAS

Tél: +33 (0) 1 47 08 00 00

Hrvatska

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Ireland

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Ísland

Otsuka Pharma Scandinavia AB

Sími: +46 (0) 8 545 286 60

Italia

Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.

Tel: +39 (0) 2 0063 2710

Κύπρος

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Thλ: +31 (0) 20 85 46 555

Latvija

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Portugal

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

România

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Slovenija

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Slovenská republika

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Suomi/Finland

Otsuka Pharma Scandinavia AB

Puh/Tel: +46 (0) 8 545 286 60

Sverige

Otsuka Pharma Scandinavia AB

Tel: +46 (0) 8 545 286 60

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.