

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Lurkynis 7,9 mg μαλακά καψάκια

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε μαλακό καψάκιο περιέχει 7,9 mg βοκλοσπορίνης (voclosporin).

### Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε μαλακό καψάκιο περιέχει 21,6 mg αιθανόλης και 28,7 mg σορβιτόλης.  
Το Lurkynis μπορεί να περιέχει ποσότητες από λεκιθίνη σόγιας, βλ. παράγραφο 4.4.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Καψάκιο, μαλακό  
Ροζ/πορτοκαλί μαλακά καψάκια, οβάλ σχήματος, με διαστάσεις περίπου 13 mm × 6 mm.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Lurkynis ενδείκνυται σε συνδυασμό με μυκοφαινολική μοφετίλη για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με ενεργή νεφρίτιδα του λύκου (ΝΛ) κλάσης III, IV ή V (συμπεριλαμβανομένων των μικτών κλάσεων III/V και IV/V).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με Lurkynis θα πρέπει να ξεκινά και να επιβλέπεται από εξειδικευμένο ιατρό με εμπειρία στη διάγνωση και τη θεραπεία της νεφρίτιδας του λύκου.

#### Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση είναι 23,7 mg (τρία μαλακά καψάκια των 7,9 mg) δύο φορές ημερησίως.

Συνιστάται η χορήγηση του Lurkynis να είναι συνεπής, όσο το δυνατόν πιο κοντά σε ένα χρονοδιάγραμμα 12 ωρών, με ελάχιστο χρονικό διάστημα 8 ωρών ανάμεσα σε κάθε δόση. Σε περίπτωση που παραλειφθεί κάποια δόση, θα πρέπει να ληφθεί το συντομότερο δυνατό και εντός 4 ωρών από την προγραμματισμένη δόση που παραλείφθηκε. Μετά το πέρας αυτού του χρονικού πλαισίου των 4 ωρών, η επόμενη τακτική δόση θα πρέπει να ληφθεί στη συνήθη προγραμματισμένη ώρα. Η επόμενη δόση δεν θα πρέπει να είναι διπλή.

Το Lurkynis θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με μυκοφαινολική μοφετίλη.

Οι ιατροί θα πρέπει να αξιολογούν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας μετά από τουλάχιστον 24 εβδομάδες και να πραγματοποιούν κατάλληλη ανάλυση της σχέσης οφέλους-κινδύνου για τη

συνέχιση της αγωγής.

#### *Προσαρμογή της δόσης βάσει του eGFR*

Συνιστάται να καθοριστεί μια τιμή αναφοράς για τον εκτιμώμενο ρυθμό σπειραματικής διήθησης (eGFR), πριν ξεκινήσει η θεραπεία με βοκλοσπορίνη, και η αξιολόγηση να πραγματοποιείται ανά δύο εβδομάδες κατά τον πρώτο μήνα και ανά τέσσερις εβδομάδες κατά το μετέπειτα χρονικό διάστημα.

Προσαρμογή της δόσης απαιτείται για άτομα των οποίων το eGFR παρουσιάζει επιβεβαιωμένη μείωση (δηλαδή σε δύο διαδοχικές αξιολογήσεις εντός 48 ωρών) και είναι κάτω από 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Αν το eGFR παραμένει  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, δεν απαιτείται καμία προσαρμογή της δόσης (βλ. πίνακα 1).

**Πίνακας 1: Συνιστώμενη προσαρμογή της δόσης βάσει του eGFR**

| Επιβεβαιωμένη μείωση του eGFR από την τιμή αναφοράς <sup>1</sup> | Σύσταση                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Μείωση $\geq 30$ %                                               | Διακόψτε τη χορήγηση βοκλοσπορίνης. Ξεκινήστε ξανά τη θεραπεία, μετά από ανάκτηση του eGFR, με 7,9 mg (1 καψάκιο) δύο φορές ημερησίως και αυξήστε τη δόση σύμφωνα με την ανεκτικότητα και με βάση τη νεφρική λειτουργία.                    |
| Μείωση $> 20$ % και $< 30$ %                                     | Μειώστε τη δόση της βοκλοσπορίνης κατά 7,9 mg (1 καψάκιο) δύο φορές ημερησίως. Πραγματοποιήστε επανεξέταση εντός δύο εβδομάδων. Αν δεν έχει ανακτηθεί η μείωση του eGFR, μειώστε τη δόση κατά ακόμα 7,9 mg (1 καψάκιο) δύο φορές ημερησίως. |
| Μείωση $\leq 20$ %                                               | Διατηρήστε την υφιστάμενη δόση και παρακολουθείτε.                                                                                                                                                                                          |

<sup>1</sup> Αν το eGFR παραμένει  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, δεν απαιτείται καμία ενέργεια.

Συνιστάται οι ασθενείς που χρειάζονται μείωση της δόσης να επαναξιολογούνται για την ανάκτηση του eGFR εντός δύο εβδομάδων. Για ασθενείς στους οποίους μειώθηκε η δόση, λόγω μείωσης του eGFR, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο αύξησης της δόσης κατά 7,9 mg δύο φορές ημερησίως για κάθε μέτρηση του eGFR που είναι  $\geq 80$  % της τιμής αναφοράς. Η προσαρμοσμένη δόση δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τη δόση έναρξης.

#### *Ταυτόχρονη χορήγηση με ήπιους αναστολείς του CYP3A4*

Κατά την ταυτόχρονη χορήγηση Lupkynis με ήπιους αναστολείς του κυτοχρώματος P450 (CYP)3A4 (π.χ. βεραπαμίλη, φλουκοναζόλη, διλτιαζέμη), η ημερήσια δόση πρέπει να μειωθεί στα 15,8 mg το πρωί και στα 7,9 mg το βράδυ (βλ. παράγραφο 4.5).

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορίες A και B κατά Child-Pugh αντιστοίχως), η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 15,8 mg δύο φορές ημερησίως. Η επίδραση της βοκλοσπορίνης σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Κατηγορία C κατά Child-Pugh) δεν έχει αξιολογηθεί και η βοκλοσπορίνη δεν συνιστάται σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Συνιστάται η προσεκτική παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας (βλ. πίνακα 1 και παράγραφο 4.4). Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Lupkynis σε ασθενείς με τιμή αναφοράς του eGFR από 30 έως  $< 45$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Η χρήση του Lupkynis σε αυτούς τους ασθενείς συνιστάται μόνο αν το όφελος υπερσχύει του κινδύνου και με δόση έναρξης τα 23,7 mg δύο φορές ημερησίως.

Το Lupkynis δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (eGFR  $< 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) και δεν συνιστάται σε αυτούς τους ασθενείς, εκτός αν το όφελος υπερσχύει του κινδύνου. Αν χρησιμοποιηθεί, η συνιστώμενη δόση έναρξης είναι 15,8 mg δύο φορές ημερησίως (βλ. παράγραφο 5.2).

### Ηλικιωμένοι

Τα δεδομένα είναι περιορισμένα για ασθενείς με ΝΛ > 65 ετών και δεν υπάρχουν δεδομένα για ασθενείς > 75 ετών. Το Lupkynis δεν συνιστάται σε ασθενείς > 75 ετών (βλ. παράγραφο 5.2).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Lupkynis σε παιδιά και έφηβους ηλικίας 5 έως 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Lupkynis σε παιδιά ηλικίας κάτω των 5 ετών με νεφρίτιδα του λύκου.

### Τρόπος χορήγησης

Από στόματος χρήση.

Τα μαλακά καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή.

Συνιστάται το Lupkynis να μη λαμβάνεται με γκρέιπφρουτ ή χυμό γκρέιπφρουτ (βλ. παράγραφο 4.5).

## **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ταυτόχρονη χορήγηση με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, κλαριθρομυκίνη) (βλ. παράγραφο 4.5).

## **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

### Λεμφώματα και άλλες κακοήθειες

Τα ανοσοκατασταλτικά αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης λεμφωμάτων και άλλων κακοηθειών, ειδικά του δέρματος. Συνιστάται οι ασθενείς να ενημερώνονται ώστε να αποφεύγουν ή να περιορίζουν την έκθεσή τους στο ηλιακό φως ή την υπεριώδη ακτινοβολία χωρίς προστασία.

### Σοβαρές λοιμώξεις

Τα ανοσοκατασταλτικά, συμπεριλαμβανομένης της βοκλοσπορίνης, μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης βακτηριακών, ιογενών, μυκητιασικών και πρωτοζωικών λοιμώξεων, όπως και ευκαιριακών λοιμώξεων, οι οποίες ενδέχεται να είναι σοβαρές ή και θανατηφόρες (βλ. παράγραφο 4.8). Κατά τη θεραπεία με βοκλοσπορίνη, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την ανάπτυξη λοιμώξεων. Σε περίπτωση που παρουσιαστεί λοίμωξη, θα πρέπει να εκτιμηθεί το όφελος σε σχέση με τον κίνδυνο από τη συνέχιση της θεραπείας με βοκλοσπορίνη.

### Νεφροτοξικότητα

Όπως συμβαίνει και με άλλους αναστολείς της καλσινευρίνης, έχουν παρατηρηθεί ανεπιθύμητες ενέργειες οξείας επιδείνωσης της νεφρικής λειτουργίας ή μειώσεις του eGFR σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με βοκλοσπορίνη. Κατά τις πρώτες τέσσερις εβδομάδες της θεραπείας με βοκλοσπορίνη, έχουν παρατηρηθεί αιμοδυναμικές μειώσεις του eGFR (βλ. παράγραφο 4.8). Η διαχείριση αυτής της κατάστασης είναι δυνατή μέσω προσαρμογής της δόσης. Συνιστάται η παρακολούθηση των επιπέδων του eGFR (βλ. παράγραφο 4.2).

### Καθαρή απλασία των ερυθρών αιμοσφαιρίων

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις καθαρής απλασίας των ερυθρών αιμοσφαιρίων (PRCA) σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με διαφορετικό αναστολέα της καλσινευρίνης. Σε όλους αυτούς τους ασθενείς υπήρχαν παράγοντες κινδύνου για PRCA, όπως λοίμωξη από παρβοϊό B19, κάποια

πρωτοπαθής νόσος ή λάμβαναν ταυτόχρονη θεραπεία σχετιζόμενη με PRCA. Δεν έχει διευκρινιστεί ο μηχανισμός εμφάνισης PRCA λόγω αναστολών της καλσινευρίνης. Σε περίπτωση που διαγνωστεί PRCA, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η διακοπή της θεραπείας με Lurkynis.

### Υπερκαλιαιμία

Κατά τη θεραπεία με αναστολείς της καλσινευρίνης, συμπεριλαμβανομένης της βοκλοσπορίνης, έχει αναφερθεί υπερκαλιαιμία, η οποία μπορεί να είναι σοβαρή και να χρήζει θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8). Η ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που σχετίζονται με την υπερκαλιαιμία [π.χ. καλιοσυντηρητικά διουρητικά, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACE), αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (ARBs)] μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης υπερκαλιαιμίας. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, συνιστάται να παρακολουθούνται ανά διαστήματα τα επίπεδα του καλίου στον ορό των ασθενών.

### Υπέρταση

Η βοκλοσπορίνη μπορεί να προκαλέσει συστηματική υπέρταση ή να επιδεινώσει την ήδη υπάρχουσα (βλ. παράγραφο 4.8). Η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να παρακολουθείται ανά δύο εβδομάδες κατά τον πρώτο μήνα, μετά την έναρξη της χορήγησης βοκλοσπορίνης, και όπως ενδείκνυται κλινικά κατά το μετέπειτα χρονικό διάστημα. Σε περίπτωση αυξημένης αρτηριακής πίεσης η οποία είναι κλινικά ανησυχητική, θα πρέπει να ακολουθούνται οι συστάσεις που παρατίθενται στον πίνακα 2.

### **Πίνακας 2: Συστάσεις για τη διαχείριση της υπέρτασης**

| Αρτηριακή πίεση                                                                  | Σύσταση                                                                                                          |
|----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Συστολική πίεση > 130 και ≤ 165 mmHg και<br>Διαστολική πίεση > 80 και ≤ 105 mmHg | Μπορεί να γίνει έναρξη μιας αντιυπερτασικής αγωγής ή προσαρμογή της ήδη υπάρχουσας.                              |
| Αρτηριακή πίεση > 165/105 mmHg, με<br>συμπτώματα υπέρτασης                       | Διακόψτε τη χορήγηση βοκλοσπορίνης και<br>ξεκινήστε μια αντιυπερτασική αγωγή ή<br>προσαρμόστε την ήδη υπάρχουσα. |

### Παράταση του QT

Η χρήση βοκλοσπορίνης σε συνδυασμό με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QTc, μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα μια κλινικά σημαντική παράταση του διαστήματος QT. Ορισμένες συνθήκες, όπως, μεταξύ άλλων, η βραδυκαρδία, η υποκαλιαιμία ή η υπομαγνησιαιμία, η ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που παρατείνουν το διάστημα QTc και η παρουσία συγγενούς παράτασης του διαστήματος QT, ενδέχεται να αυξήσουν τον κίνδυνο για ταχυκαρδία δικήν ριπιδίου (torsade de pointes) ή/και αιφνίδιο θάνατο, που σχετίζονται με τη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που παρατείνουν το διάστημα QTc.

### Νευροτοξικότητα

Οι ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική αγωγή, συμπεριλαμβανομένης της βοκλοσπορίνης, διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο νευροτοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για επανεμφάνιση ή επιδείνωση των νευρολογικών συμπτωμάτων, όπως, μεταξύ άλλων, επιληπτικές κρίσεις, τρόμο ή σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν σύνδρομο αναστρέψιμης οπίσθιας λευκοεγκεφαλοπάθειας (PRES), και θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η μείωση της δόσης ή η διακοπή της χορήγησης βοκλοσπορίνης, σε περίπτωση που αυτά προκύψουν.

### Ηπατική δυσλειτουργία

Η βοκλοσπορίνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία C κατά Child-Pugh) και, συνεπώς, η χρήση της δεν συνιστάται σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών.

## Εμβολιασμός

Τα ανοσοκατασταλτικά ενδέχεται να επηρεάζουν την απόκριση στον εμβολιασμό, συνεπώς ο εμβολιασμός κατά τη διάρκεια της θεραπείας με βοκλοσπορίνη ενδέχεται να είναι λιγότερο αποτελεσματικός. Θα πρέπει να αποφεύγεται η χρήση εμβολίων με ζώντες εξασθενημένους ιούς.

## Ταυτόχρονη χρήση με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Η ταυτόχρονη χορήγηση βοκλοσπορίνης με μέτριους ή ισχυρούς επαγωγείς του CYP3A4 δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5).

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της βοκλοσπορίνης σε συνδυασμό με κυκλοφωσφαμίδη δεν έχουν τεκμηριωθεί.

## Έκδοχα

### *Αιθανόλη*

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 21,6 mg αλκοόλης (αιθανόλη) σε κάθε μαλακό καψάκιο. Συνεπώς, μια δόση 23,7 mg Lupkynis περιέχει 64,8 mg αιθανόλης. Η ποσότητα σε κάθε δόση 23,7 mg αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος ισοδυναμεί με λιγότερα από 2 mL μύρας ή 1 mL κρασιού. Η μικρή ποσότητα αλκοόλης σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν θα έχει καμία αισθητή επίδραση.

### *Σορβιτόλη*

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 28,7 mg σορβιτόλης σε κάθε μαλακό καψάκιο. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η αθροιστική επίδραση της ταυτόχρονης χορήγησης προϊόντων που περιέχουν σορβιτόλη (ή φρουκτόζη) και η λήψη σορβιτόλης (ή φρουκτόζης) με την τροφή. Η ποσότητα της σορβιτόλης σε από του στόματος φαρμακευτικά προϊόντα μπορεί να επηρεάσει τη βιοδιαθεσιμότητα άλλων από του στόματος φαρμακευτικών προϊόντων που χορηγούνται ταυτόχρονα.

### *Λεκιθίνη σόγιας (πιθανό υπόλειμμα της παρασκευαστικής διαδικασίας)*

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν ενδέχεται να περιέχει ίχνη λεκιθίνης σόγιας. Οι ασθενείς με ιστορικό αναφυλακτικής αντίδρασης σε σόγια ή φιστίκια, δεν πρέπει να χρησιμοποιήσουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

## **4.5 Άλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Η βοκλοσπορίνη μεταβολίζεται από το CYP3A4 και είναι αναστολέας της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp) και των πολυπεπτιδίων μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP)1B1 και OATP1B3.

### Δυνατότητα άλλων φαρμακευτικών προϊόντων να επηρεάσουν την έκθεση στη βοκλοσπορίνη

Η βοκλοσπορίνη μεταβολίζεται από το CYP3A4. Η ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων ή φυτικών θεραπειών που είναι γνωστό ότι επάγουν το CYP3A4 ενδέχεται να επηρεάσουν τον μεταβολισμό της βοκλοσπορίνης και, συνεπώς, να αυξήσουν ή να μειώσουν τα επίπεδα της βοκλοσπορίνης στο αίμα.

### *Αναστολείς του CYP3A4*

Η έκθεση στη βοκλοσπορίνη ήταν 18,6 φορές υψηλότερη παρουσία κετοконаζόλης, ενός ισχυρού αναστολέα του CYP3A4, σε σύγκριση με τη χορήγηση μόνο βοκλοσπορίνης. Η ταυτόχρονη χορήγηση βοκλοσπορίνης με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, κλαριθρομυκίνη) αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

Η έκθεση στη βοκλοσπορίνη ήταν 2,71 φορές υψηλότερη παρουσία βεραπαμίλης, ενός μέτριου αναστολέα του CYP3A4, σε σύγκριση με τη χορήγηση μόνο βοκλοσπορίνης. Μειώστε τη δόση σε 15,8 mg το πρωί και 7,9 mg το βράδυ, όταν η βοκλοσπορίνη χορηγείται ταυτόχρονα με μέτριους αναστολείς του CYP3A4 (π.χ. βεραπαμίλη, φλουконаζόλη, ερυθρομυκίνη, διλτιαζέμη, γκρέιπφρουτ και χυμό γκρέιπφρουτ, βλ. παράγραφο 4.2).

Οι ήπιοι αναστολείς του CYP3A4 μπορεί να αυξήσουν την έκθεση στη βοκλοσπορίνη, αλλά δεν έχει πραγματοποιηθεί καμία μελέτη *in vivo*. Δεν χρειάζεται καμία προσαρμογή της δόσης, όταν η βοκλοσπορίνη χορηγείται ταυτόχρονα με ήπιους αναστολείς του CYP3A4, αλλά συνιστάται πρόσθετη παρακολούθηση του eGFR κατά την έναρξη της θεραπείας με έναν ήπιο αναστολέα του CYP3A4.

#### *Επαγωγείς του CYP3A4*

Η έκθεση στη βοκλοσπορίνη ήταν κατά 87 % χαμηλότερη και η μέγιστη συγκέντρωση ( $C_{max}$ ) ήταν 68 % χαμηλότερη παρουσία ριφαμπικίνης, ενός ισχυρού επαγωγέα του CYP3A4 (600 mg άπαξ ημερησίως για 10 συνεχόμενες ημέρες), σε σύγκριση με χορήγηση μόνο βοκλοσπορίνης. Η ταυτόχρονη χορήγηση πολλαπλών δόσεων μέτριων επαγωγέων του CYP3A4 αναμένεται επίσης να οδηγήσει σε κλινικά σημαντικές μειώσεις της έκθεσης στη βοκλοσπορίνη.

Δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χορήγηση βοκλοσπορίνης με ισχυρούς και μέτριους επαγωγείς του CYP3A4 (π.χ. καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, ριφαμπικίνη, βαλσαμόχορτο, εφαιβιρένζη) (βλ. παράγραφο 4.4). Οι ήπιοι επαγωγείς του CYP3A4 μπορεί επίσης να οδηγήσουν σε μειωμένη έκθεση και, πιθανόν, σε μειωμένη επίδραση, αλλά η κλινική συνάφεια δεν είναι γνωστή.

#### Δυνατότητα της βοκλοσπορίνης να επηρεάζει την έκθεση σε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

##### *Υποσλώματα της P-gp*

Η βοκλοσπορίνη είναι ένας αναστολέας της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp). Η ταυτόχρονη χορήγηση βοκλοσπορίνης με πολλαπλές δόσεις διγοξίνης αύξησε τη  $C_{max}$  της διγοξίνης και την περιοχή κάτω από την καμπύλη (AUC) κατά 1,51 φορές και 1,25 φορές, αντιστοίχως. Πρέπει να δίδεται προσοχή σε περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης βοκλοσπορίνης και ευαίσθητων υποσטרωμάτων της P-gp, ειδικά εκείνων με στενό θεραπευτικό δείκτη (π.χ. διγοξίνη, ετεξιλική δαβιγατράνη, φεξοφενεδίνη), κατά την οποία οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται καταλλήλως, όπως περιγράφεται στην αντίστοιχη επισήμανση του προϊόντος.

##### *Υποσλώματα των OATP1B1/OATP1B3*

Η βοκλοσπορίνη είναι ένας αναστολέας των μεταφορέων των OATP1B1 και OATP1B3. Σε μία κλινική μελέτη, η ταυτόχρονη χορήγηση μιας μονής δόσης 40 mg σιμβαστατίνης με 23,7 mg βοκλοσπορίνης δύο φορές ημερησίως αύξησε την  $C_{max}$  και την AUC του οξέος της σιμβαστατίνης, του ενεργού μεταβολίτη (ένα ευαίσθητο υπόστρομα των OATP1B1/OATP1B3) κατά 3,1 φορές και 1,8 φορές, αντιστοίχως. Στην ίδια μελέτη, η έκθεση στο μητρικό φάρμακο, στη σιμβαστατίνη, (το οποίο είναι επίσης ένα υπόστρομα της BCRP) δεν επηρεάστηκε όσον αφορά την AUC, ενώ η  $C_{max}$  αυξήθηκε κατά 1,6 φορές, κάτι που θα μπορούσε δυνητικά να αποδοθεί στην αλληλεπίδραση μεταξύ της BCRP σε εντερικό επίπεδο και της βοκλοσπορίνης. Κατά την ταυτόχρονη χορήγηση βοκλοσπορίνης με υποσλώματα των OATP1B1/OATP1B3 (π.χ. σιμβαστατίνη, ατορβαστατίνη, πραβαστατίνη, ροσουβαστατίνη), οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως μυοπάθεια και ραβδομυόλυση.

##### *Υποσλώματα της BCRP*

Η βοκλοσπορίνη είναι ένας *in vitro* αναστολέας της πρωτεΐνης ανθεκτικότητας στον καρκίνο του μαστού (BCRP). Δεν μπορεί να αποκλειστεί μια κλινικά σχετική αναστολή της BCRP σε εντερικό επίπεδο και η βοκλοσπορίνη ενδέχεται να αυξήσει τη συγκέντρωση αυτών των υποσטרωμάτων *in vivo*. Πρέπει να παρακολουθείται η χρήση υποσטרωμάτων της BCRP, καθώς μικρές αλλαγές στη συγκέντρωσή τους (π.χ. της ροσουβαστατίνης) μπορεί να οδηγήσουν σε σοβαρή τοξικότητα, όταν χρησιμοποιούνται ταυτόχρονα με βοκλοσπορίνη.

##### *Μυκοφαινολική μοφετίλη (MMF)*

Η ταυτόχρονη χορήγηση με MMF δεν είχε καμία κλινικά σημαντική επίδραση στις συγκεντρώσεις του μυκοφαινολικού οξέος (MPA) στο αίμα.

##### *Υποσλώματα του CYP3A4*

Πολλαπλές χορηγήσεις βοκλοσπορίνης από το στόμα (0,4 mg/kg δύο φορές ημερησίως) δεν είχαν καμία σχετική κλινική επίδραση στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της μιδαζολάμης, ενός ευαίσθητου υποστροματός του CYP3A4.

## 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

### Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα (περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης λιγότερες από 300) από τη χρήση της βοκλοσπορίνης στις έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Το Lurkynis δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας χωρίς την χρήση αντισύλληψης.

### Θηλασμός

Σε μια μελέτη σε 12 θηλάζοντα άτομα, η υψηλότερη εκτιμώμενη δόση βοκλοσπορίνης που προσλαμβάνεται από ένα αποκλειστικά θηλάζον βρέφος ήταν το 1,4% της μητρικής δόσης προσαρμοσμένης κατά βάρος (βλ. παράγραφο 5.2). Η επίδραση της βοκλοσπορίνης στα νεογέννητα/βρέφη είναι άγνωστη.

Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/αποφευχθεί η θεραπεία λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

### Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την επίδραση της βοκλοσπορίνης στην ανθρώπινη γονιμότητα. Κατά τη διάρκεια μελετών σε ζώα, παρατηρήθηκαν αλλαγές στο αναπαραγωγικό σύστημα των αρσενικών, οι οποίες σχετίζονταν με τη βοκλοσπορίνη (βλ. παράγραφο 5.3).

## 4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Lurkynis δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

## 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

### Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη χρήση βοκλοσπορίνης είναι μειωμένος eGFR (26,2 %) και υπέρταση (19,1 %).

Οι πιο συχνά αναφερόμενες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη χρήση βοκλοσπορίνης ήταν λοιμώξεις (10,1 %), οξεία νεφρική βλάβη (3 %) και υπέρταση (1,9 %).

Κατά τις πρώτες 4 εβδομάδες της θεραπείας με βοκλοσπορίνη, οι αιμοδυναμικές μειώσεις του eGFR αποτελούν σύνηθες φαινόμενο, οι οποίες στη συνέχεια σταθεροποιούνται ακόμα κι αν συνεχίζεται η θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4).

### Πίνακας με λίστα ανεπιθύμητων ενεργειών

Στον πίνακα 3 συνοψίζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν σε ασθενείς με ΝΛ που λάμβαναν τη συνιστώμενη δόση βοκλοσπορίνης με διάμεση διάρκεια θεραπείας το 1 έτος, σε δύο κλινικές μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο ή/και κατά τη χρήση μετά την κυκλοφορία.

Όλες οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητας: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ) και μη γνωστής συχνότητας (δεν μπορούν να

εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

**Πίνακας 3: Ανεπιθύμητες ενέργειες**

| Κατηγορία οργανικού συστήματος                                  | Πολύ συχνές                                            | Συχνές                                                                                          | Μη γνωστής συχνότητας |
|-----------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Λοιμώξεις και παρασιτώσεις                                      | Λοίμωξη της άνω αναπνευστικής οδού <sup>1</sup>        | Πνευμονία<br>Γρίπη<br>Έρπης ζωστήρας<br>Γαστρεντερίτιδα<br>Λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος |                       |
| Διαταραχές του αίματος και του λεμφικού συστήματος              | Αναιμία                                                |                                                                                                 |                       |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος                        |                                                        |                                                                                                 | Υπερευαισθησία        |
| Μεταβολικές και διατροφικές διαταραχές                          |                                                        | Υπερκαλιαιμία<br>Μειωμένη όρεξη                                                                 |                       |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος                              | Κεφαλαλγία                                             | Επιληπτικές κρίσεις<br>Τρόμος                                                                   |                       |
| Αγγειακές διαταραχές                                            | Υπέρταση <sup>2</sup>                                  |                                                                                                 |                       |
| Αναπνευστικές, θωρακικές διαταραχές και διαταραχές μεσοθωρακίου | Βήχας                                                  |                                                                                                 |                       |
| Γαστρεντερικές διαταραχές                                       | Διάρροια<br>Κοιλιακό άλγος <sup>3</sup>                | Ναυτία<br>Υπερπλασία των ούλων <sup>4</sup><br>Δυσπεψία<br>Εξέλκωση του στόματος                |                       |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού                 |                                                        | Αλωπεκία<br>Υπερτρίχωση <sup>5</sup>                                                            |                       |
| Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών                    | Ρυθμός σπειραματικής διήθησης μειωμένος <sup>6,7</sup> | Οξεία νεφροπάθεια <sup>6</sup><br>Οξεία νεφρική βλάβη <sup>6</sup>                              |                       |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης           |                                                        | Κόπωση                                                                                          |                       |

<sup>1</sup> Περιλαμβάνει τους ακόλουθους προτιμώμενους όρους (ΠΟ): ιογενής λοίμωξη της άνω αναπνευστικής οδού και βακτηριακή λοίμωξη της άνω αναπνευστικής οδού

<sup>2</sup> Περιλαμβάνει τους ακόλουθους ΠΟ: αρτηριακή πίεση αυξημένη, διαστολική αρτηριακή πίεση αυξημένη, διαστολική υπέρταση

<sup>3</sup> Περιλαμβάνει τους ακόλουθους ΠΟ: άλγος άνω κοιλιακής χώρας, κοιλιακή δυσφορία

<sup>4</sup> Περιλαμβάνει τους ακόλουθους ΠΟ: ουλίτιδα, αιμορραγία των ούλων, υπερτροφία των ούλων, διόγκωση των ούλων

<sup>5</sup> Περιλαμβάνει τους ακόλουθους ΠΟ: υπερτρίχωση, δασυτριχισμός

<sup>6</sup> Περιλαμβάνει τον ΠΟ «νεφρική δυσλειτουργία»

<sup>7</sup> Περιλαμβάνει τον ΠΟ «κρεατινίνη αίματος αυξημένη»

## Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

### *Λοιμώξεις*

Το συνολικό ποσοστό εμφάνισης λοιμώξεων ήταν 62,2 % στην ομάδα της βοκλοσπορίνης και 54,9 % στην ομάδα εικονικού φαρμάκου. Οι λοιμώξεις που εμφανίστηκαν σε τουλάχιστον 5 % των ασθενών που λάμβαναν βοκλοσπορίνη και σε ποσοστό κατά τουλάχιστον 1 % πιο υψηλό σε σχέση με τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο, ήταν λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος, ιογενής λοίμωξη της άνω αναπνευστικής οδού, έρπης ζωστήρας και γαστρεντερίτιδα. Σοβαρές λοιμώξεις εμφανίστηκαν στο 10,1 % των ασθενών που λάμβαναν βοκλοσπορίνη και στο 10,2 % των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Οι πιο συχνές ήταν πνευμονία (βοκλοσπορίνη 4,1%, εικονικό φάρμακο 3,8%), γαστρεντερίτιδα (βοκλοσπορίνη 1,5%, εικονικό φάρμακο 0,4%) και λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος (βοκλοσπορίνη 1,1%, εικονικό φάρμακο 0,4%). Σοβαρές ευκαιριακές λοιμώξεις εμφανίστηκαν στο 1,1 % των ασθενών που λάμβαναν βοκλοσπορίνη και στο 0,8 % των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Θανατηφόρες λοιμώξεις εμφανίστηκαν στο 0,7 % των ασθενών που λάμβαναν βοκλοσπορίνη και στο 0,8 % των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο (βλ. παράγραφο 4.4).

### *Νεφροτοξικότητα*

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που υποδήλωναν νεφροτοξικότητα και εμφανίστηκαν με συχνότητα  $\geq 1$  % ή μεγαλύτερη, σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο, ήταν μειωμένος eGFR (26,2 % έναντι 9,4 %), νεφρική δυσλειτουργία (5,6 % έναντι 2,6 %), οξεία νεφρική βλάβη (3,4 % έναντι 0,8 %) και υπερκαλιαιμία (1,9 % έναντι 0,8 %). Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρθηκαν στο 5,2 % των ασθενών που λάμβαναν βοκλοσπορίνη και στο 3,4 % των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε προσαρμογή της δόσης (μείωση της δόσης ή προσωρινή διακοπή) ήταν μειωμένος eGFR (βοκλοσπορίνη 23,6 %, εικονικό φάρμακο 6,8 %), νεφρική δυσλειτουργία (βοκλοσπορίνη 3,0 %, εικονικό φάρμακο 0,8 %) και οξεία νεφρική βλάβη (βοκλοσπορίνη 0,7 %, εικονικό φάρμακο 0). Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε μόνιμη διακοπή του φαρμακευτικού προϊόντος ήταν μειώσεις του eGFR (βοκλοσπορίνη 3,7 %, εικονικό φάρμακο 1,9 %) και νεφρική δυσλειτουργία (βοκλοσπορίνη 1,9 %, εικονικό φάρμακο 1,5 %). Κατόπιν μιας μείωσης του eGFR, η διάμεση τιμή του χρόνου έως την ανάρρωση ήταν 49 ημέρες στην ομάδα της βοκλοσπορίνης, με μείωση του eGFR  $\geq 20$  %. Παρομοίως, για ασθενείς με μείωση του eGFR  $\geq 30$  %, η διάμεση τιμή του χρόνου έως την ανάρρωση ήταν 102 ημέρες στην ομάδα της βοκλοσπορίνης.

### *Υπέρταση*

Υπέρταση αναφέρθηκε στο 19,1 % των ασθενών που λάμβαναν βοκλοσπορίνη και στο 8,6 % των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Η συχνότητα εμφάνισης υπέρτασης ήταν μεγαλύτερη κατά τις 4 πρώτες εβδομάδες της θεραπείας με βοκλοσπορίνη και μειώθηκε στη συνέχεια. Η υπέρταση ήταν σοβαρή στο 1,1 % των ασθενών που λάμβαναν βοκλοσπορίνη και στο 0,8 % των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Σοβαρή υπέρταση εμφανίστηκε στο 1,9 % των ασθενών που λάμβαναν βοκλοσπορίνη και στο 0,4 % των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

## Παρατεταμένη έκθεση (μέχρι 36 μήνες)

Ο τρόπος εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη συνέχιση της θεραπείας (από 12 έως 36 μήνες) ήταν συνεπής με τον τρόπο εμφάνισης κατά το πρώτο έτος της θεραπείας. Ωστόσο, η συχνότητα εμφάνισης των συμβάντων, στη συντριπτική τους πλειονότητα, ήταν μικρότερη κατά τα επόμενα έτη. Το συνολικό ποσοστό εμφάνισης λοιμώξεων ήταν 49,1 % στην ομάδα της βοκλοσπορίνης και 43,0 % στην ομάδα εικονικού φαρμάκου. Οι λοιμώξεις που εμφανίστηκαν σε τουλάχιστον 5 % των ασθενών που λάμβαναν βοκλοσπορίνη και σε ποσοστό κατά τουλάχιστον 1 % πιο υψηλό σε σχέση με τους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο, ήταν λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος, λοίμωξη της άνω αναπνευστικής οδού, ιογενής λοίμωξη της άνω αναπνευστικής οδού και γαστρεντερίτιδα. Σοβαρές λοιμώξεις εμφανίστηκαν στο 6,9 % των ασθενών που λάμβαναν βοκλοσπορίνη και στο 8,0 % των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Οι πιο συχνές ήταν λοίμωξη από κορονοϊό (βοκλοσπορίνη 1,7 %, εικονικό φάρμακο 5,0 %) και ιογενής πνευμονία (βοκλοσπορίνη 1,7 %, εικονικό φάρμακο 0 %). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που υποδήλωναν νεφροτοξικότητα και εμφανίστηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα σε ασθενείς που

λάμβαναν βοκλοσπορίνη, σε σύγκριση με ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο ήταν μειωμένος eGFR (10,3 % έναντι 5,0 %) και νεφρική δυσλειτουργία (3,4 % έναντι 2,0 %). Υπέρταση αναφέρθηκε στο 8,6 % των ασθενών που λάμβαναν βοκλοσπορίνη και στο 7,0 % των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

### **4.9 Υπερδοσολογία**

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ακούσιας υπερδοσολογίας κατά τη θεραπεία με βοκλοσπορίνη, με συμπτώματα όπως τρόμο και ταχυκαρδία. Σε μια μελέτη αλληλεπίδρασης με υγιείς εθελοντές, η ταυτόχρονη χορήγηση κετοκοναζόλης και βοκλοσπορίνης είχε ως αποτέλεσμα μια αύξηση κατά 18,6 φορές της έκθεσης στη βοκλοσπορίνη και παρατηρήθηκαν αυξήσεις στην κρεατινίνη του ορού, μειώσεις στο μαγνήσιο του ορού και αυξήσεις της αρτηριακής πίεσης. Συμπτώματα υπερδοσολογίας με άλλους αναστολείς της καλσινευρίνης (τα οποία δεν παρατηρήθηκαν με τη βοκλοσπορίνη) ήταν, μεταξύ άλλων, κεφαλαλγία, ναυτία και έμετος, λοιμώξεις, κνίδωση, λήθαργος, αλλαγές στα επίπεδα των ηλεκτρολυτών και αύξηση του αζώτου ουρίας αίματος και της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης.

Δεν υπάρχει κάποιο συγκεκριμένο αντίδοτο στη θεραπεία με βοκλοσπορίνη. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας θα πρέπει να ληφθούν γενικά υποστηρικτικά μέτρα και να υπάρξει αντιμετώπιση των συμπτωμάτων, όπως προσωρινή διακοπή της θεραπείας με βοκλοσπορίνη και αξιολόγηση των επιπέδων του αζώτου ουρίας αίματος, της κρεατινίνης του ορού, του eGFR και της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Ανοσοκατασταλτικά, αναστολείς της καλσινευρίνης, κωδικός ATC: L04AD03

#### Μηχανισμός δράσης

Η βοκλοσπορίνη είναι ένα ανοσοκατασταλτικό, αναστολέας της καλσινευρίνης, η οποία αναστέλλει την καλσινευρίνη με δοσοεξαρτώμενο τρόπο και με μέγιστη δόση έως και 1,0 mg/kg. Η ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων περιλαμβάνει μια αύξηση στις ενδοκυτταρικές συγκεντρώσεις ασβεστίου. Η καλσινευρίνη είναι μια φωσφατάση που εξαρτάται από το ασβέστιο/την καλμοδουλίνη, της οποίας η δράση είναι απαραίτητη για την επαγωγή της παραγωγής και του πολλαπλασιασμού της λεμφοκίνης των T κυττάρων. Η ανοσοκατασταλτική δράση έχει ως αποτέλεσμα την αναστολή του πολλαπλασιασμού των λεμφοκυττάρων, της παραγωγής κυτοκίνης των T κυττάρων και της έκφρασης των επιφανειακών αντιγόνων ενεργοποίησης των T κυττάρων.

#### Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

##### *Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία*

Σε μια τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο και δραστική ουσία (μοξιφλοξασίνη 400 mg), μονής δόσης μελέτη με παράλληλο σχεδιασμό, εντοπίστηκε ενέργεια δοσοεξαρτώμενης παράτασης του QT κατά τη θεραπεία με βοκλοσπορίνη στο εύρος δόσης από 0,5 mg/kg έως 4,5 mg/kg (έως και εννιά φορές κάλυψη της θεραπευτικής έκθεσης). Παρατηρήθηκε ενέργεια δοσοεξαρτώμενης παράτασης του QT και η μέγιστη αύξηση του διαστήματος QTc συνέβη εντός 4 έως 6 ωρών από τη

χορήγηση της δόσης, με διαφορετικά επίπεδα δοσολογίας. Οι μέγιστες μέσες αλλαγές των τιμών QTcF από την τιμή αναφοράς, προσαρμοσμένες με εικονικό φάρμακο, μετά από δόση βοκλοσπορίνης 0,5 mg/kg, 1,5 mg/kg, 3,0 mg/kg και 4,5 mg/kg ήταν 6,4 msec, 17,5 msec, 25,7 msec και 34,6 msec, αντιστοίχως.

Σε μια ξεχωριστή, τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, διασταυρούμενη μελέτη σε 31 υγιή άτομα, παρατηρήθηκε μια απουσία μεγάλων μέσων αυξήσεων (δηλαδή > 20 msec) μετά από 7 ημέρες θεραπείας με βοκλοσπορίνη με δόσεις 0,3 mg/kg, 0,5 mg/kg και 1,5 mg/kg δύο φορές ημερησίως (περίπου έξι φορές κάλυψη της θεραπευτικής έκθεσης). Ο μηχανισμός της ενέργειας παράτασης του QT, όπως παρατηρήθηκε σε μελέτες μονής δόσης και πολλαπλών δόσεων, είναι άγνωστος.

Με βάση δεδομένα από ασθενείς με ΝΛ που λάμβαναν 23,7 mg ή 39,5 mg βοκλοσπορίνης δύο φορές ημερησίως, μια ανάλυση παλινδρόμησης της διορθωμένης με εικονικό φάρμακο αλλαγής του QTcF από την τιμή αναφοράς, έδειξε μια ελάχιστη αρνητική κλίση ( $-0,065344 \text{ msec/ng/mL}$ ), η οποία δεν διαφέρει στατιστικά από τη μηδενική κλίση ( $p = 0,1042$ ).

#### Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της βοκλοσπορίνης διερευνήθηκαν σε δύο κλινικές δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (AURORA 1 και AURA-LV) σε ασθενείς με ΝΛ κλάσης III ή IV (μόνη ή σε συνδυασμό με κλάση V) ή καθαρής κλάσης V. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν υποκείμενη θεραπεία με MMF (2 g/ημέρα) και κορτικοστεροειδή (έως και συνολικά 1 g μεθυλπρεδνιζολόνης IV κατά τις ημέρες 1 και 2, με επακόλουθη δόση έναρξης 25 mg/ημέρα από του στόματος κορτικοστεροειδών (ή 20 mg/ημέρα όταν το σωματικό βάρος ήταν < 45 kg), με μείωση της δόσης στα 2,5 mg/ημέρα μέχρι την εβδομάδα 16.

Οι ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη μελέτη AURORA 1 μπορούσαν να συνεχίσουν σε μια επακόλουθη μελέτη διάρκειας δύο ετών (AURORA 2).

#### *Φάση 3 της μελέτης AURORA 1*

Η μελέτη AURORA 1 ήταν μια προοπτική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, φάσης 3 μελέτη που συνέκρινε τη χορήγηση 23,7 mg (που αντιστοιχούσε σε δόση 0,37 mg/kg) βοκλοσπορίνης δύο φορές ημερησίως ( $n = 179$ ) με τη χορήγηση εικονικού φαρμάκου ( $n = 178$ ) σε μια θεραπευτική περίοδο διάρκειας 52 εβδομάδων. Υπήρχε μια καλή ισορροπία ανάμεσα στα δύο σκέλη της θεραπείας, όσον αφορά τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη. Η μέση ηλικία ήταν τα 33 έτη (εύρος από 18 έως 72 ετών) και η πλειονότητα των ασθενών ήταν γυναίκες (87,7 %), εκ των οποίων το 81,8 % ήταν γυναίκες με δυνατότητα τεκνοποίησης.

Οι περισσότεροι ασθενείς ήταν Λευκοί (36,1 %) ή Ασιάτες (30,5 %) και περίπου το ένα τρίτο του πληθυσμού της μελέτης ήταν ισπανόφωνοι ή Λατινοαμερικάνοι. Το μέσο σωματικό βάρος ήταν 66,5 kg (εύρος από 36 έως 142 kg). Ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση του συστηματικού ερυθματώδη λύκου (ΣΕΛ) ήταν 5,0 έτη και ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση της νεφρίτιδας του λύκου ήταν 2,0 έτη.

Πριν εισέλθουν στη μελέτη AURORA 1, οι περισσότεροι ασθενείς (98 %) είχαν λάβει κατά το παρελθόν θεραπεία για τη ΝΛ, ενώ το 55 % των ασθενών λάμβανε MMF κατά την περίοδο διαλογής. Το ποσοστό των ασθενών που ξεκινούσαν πρώτη φορά θεραπεία για τη ΝΛ ήταν πολύ χαμηλό (2 %).

Περισσότεροι ήταν οι ασθενείς από το σκέλος της βοκλοσπορίνης, σε σύγκριση με το σκέλος του εικονικού φαρμάκου, που πέτυχαν το κύριο καταληκτικό σημείο της νεφρικής ανταπόκρισης (πίνακας 4).

**Πίνακας 4: AURORA 1 – Σύνοψη σημαντικών καταληκτικών σημείων αποτελεσματικότητας**

|                                             | <b>Βοκλοσπορίνη<br/>(n = 179)<br/>n (%)</b> | <b>Εικονικό<br/>φάρμακο<br/>(n = 178)<br/>n (%)</b> | <b>Λόγος<br/>πιθανοτήτων<br/>έναντι<br/>εικονικού<br/>φαρμάκου<br/>(95 % CI)</b> | <b>τιμή p</b> |
|---------------------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| Νεφρική ανταπόκριση την εβδομάδα 52         | 73<br>(40,8)                                | 40<br>(22,5)                                        | 2,65<br>(1,64, 4,27)                                                             | < 0,001       |
| Νεφρική ανταπόκριση την εβδομάδα 24         | 58<br>(32,4)                                | 35<br>(19,7)                                        | 2,23<br>(1,34, 3,72)                                                             | = 0,002       |
| Μερική νεφρική ανταπόκριση* την εβδομάδα 24 | 126<br>(70,4)                               | 89<br>(50,0)                                        | 2,43<br>(1,56, 3,79)                                                             | < 0,001       |
| Μερική νεφρική ανταπόκριση* την εβδομάδα 52 | 125<br>(69,8)                               | 92<br>(51,7)                                        | 2,26<br>(1,45, 3,51)                                                             | < 0,001       |

\*Η μερική νεφρική ανταπόκριση ορίζεται ως μια μείωση κατά 50 % του UPCR.

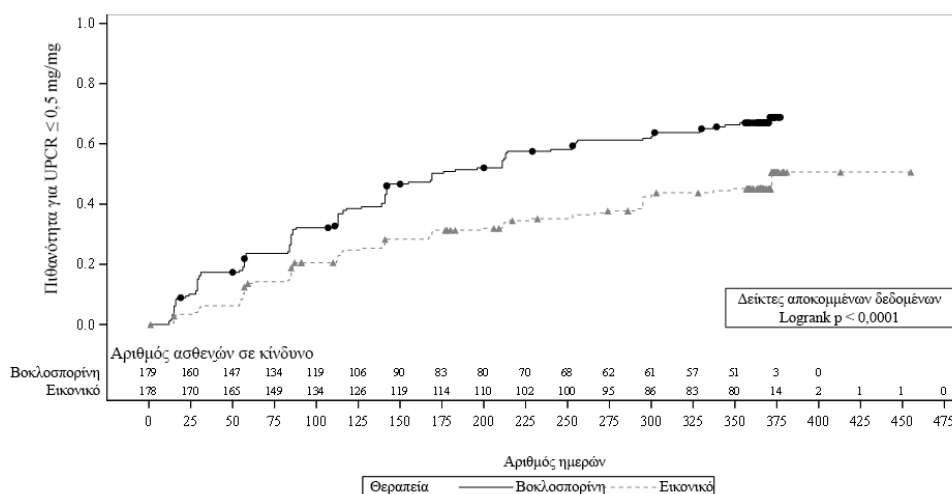
Σημειώσεις: CI = διάστημα εμπιστοσύνης UPCR = λόγος πρωτεΐνης/κρεατινίνης ούρων

Το συνολικό ποσοστό των ασθενών που πέτυχαν κάθε ένα από τα στοιχεία που αξιολογήθηκαν για το κύριο καταληκτικό σημείο στο σκέλος της βοκλοσπορίνης, σε σύγκριση με το σκέλος του εικονικού φαρμάκου την εβδομάδα 52, ήταν:

- λόγος πρωτεΐνης/κρεατινίνης ούρων (UPCR)  $\leq 0,5$  mg/mg: 45,3 % έναντι 23,0 %
- με φυσιολογική, σταθερή νεφρική λειτουργία (ορίζεται ως eGFR  $\geq 60$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ή καμία επιβεβαιωμένη μείωση από την τιμή αναφοράς σε eGFR > 20%): 82,1 % έναντι 75,8 %
- παρουσία διαρκούς χορήγησης μικρής δόσης στεροειδών (όχι περισσότερα από 10 mg για  $\geq 3$  συνεχόμενες ημέρες ή για  $\geq 7$  ημέρες συνολικά για τις εβδομάδες 44 έως 52): 87,2 % έναντι 85,4 %
- και δεν έλαβαν κανένα φάρμακο διάσωσης για τη ΝΛ: 91,1 % έναντι 86,5 %

Περισσότεροι ασθενείς στο σκέλος της βοκλοσπορίνης, σε σύγκριση με τους ασθενείς στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου που πέτυχαν UPCR  $\leq 0,5$  mg/mg (64,8 % έναντι 43,8 %) και ο χρόνος έως UPCR  $\leq 0,5$  mg/mg ήταν σημαντικά μικρότερος κατά τη θεραπεία με βοκλοσπορίνη (διάμεσος χρόνος: 169 ημέρες έναντι 372 ημερών για τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο. Αναλογία κινδύνου (HR) 2,02, 95 % CI: 1,51, 2,70, p < 0,001).

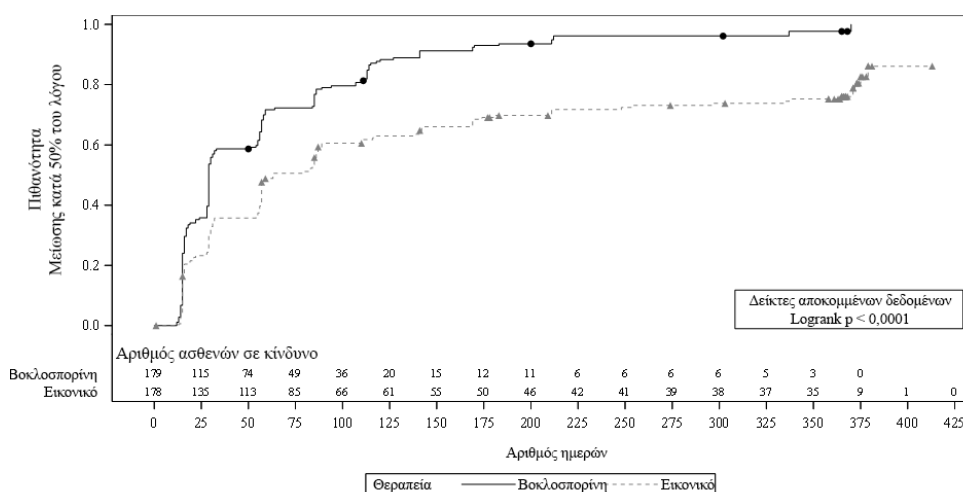
**Εικόνα 1: Καμπύλη χρόνου (ημέρες) Kaplan-Meier έως UPCR  $\leq 0,5$  mg/mg**



Ο χρόνος που χρειάστηκε για να επιτευχθεί μια μείωση 50 % στο UPCR ήταν σημαντικά μικρότερος για το σκέλος της βοκλοσπορίνης, σε σύγκριση με το σκέλος του εικονικού φαρμάκου (HR 2,05, 95 %

CI: 1,62, 2,60,  $p < 0,001$ ). Ο διάμεσος χρόνος για μείωση κατά 50 % του UPCR ήταν 29 ημέρες για τη βοκλοσπορίνη, έναντι 63 ημερών για το εικονικό φάρμακο (εικόνα 2).

**Εικόνα 2: Καμπύλη χρόνου (ημέρες) Kaplan-Meier έως 50 % μείωση του UPCR από την τιμή αναφοράς**



Πάνω από το 80 % των ασθενών στη μελέτη AURORA 1 είχαν πετύχει μια μείωση στη δόση των από του στόματος κορτικοστεροειδών σε  $\leq 2,5$  mg/ημέρα κατά την εβδομάδα 24 και αυτή η δόση διατηρήθηκε από ποσοστό άνω του 75 % των ασθενών μέχρι την εβδομάδα 52.

### Φάση 3 της μελέτης AURORA 2

Η μελέτη AURORA 2 ήταν μια επακόλουθη μελέτη για την αξιολόγηση της μακροπρόθεσμης ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της βοκλοσπορίνης σε ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη θεραπεία κατά τη μελέτη AURORA 1. Οι ασθενείς συνέχισαν την ίδια θεραπεία και την ίδια δόση βοκλοσπορίνης ( $n = 116$ ) ή εικονικού φαρμάκου ( $n = 100$ ), όπως αυτή είχε διαμορφωθεί στο τέλος της AURORA 1, και συνέχισαν τη θεραπεία για άλλα 2 χρόνια. Πάνω από το 85 % των ασθενών ολοκλήρωσαν τη μελέτη (βοκλοσπορίνη: 87,1 %, εικονικό φάρμακο 85,0 %). Το 79,3 % των ασθενών που λάμβαναν βοκλοσπορίνη και το 73 % των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο εξακολουθούσαν να είναι στη θεραπεία της μελέτης κατά το τέλος της μελέτης.

Το ποσοστό των ασθενών με νεφρική ανταπόκριση τον μήνα 36 ήταν 33 % (59/179) στην ομάδα της βοκλοσπορίνης και 22 % (39/178) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (ITT, AURORA 1) και 51 % (59/116) στην ομάδα της βοκλοσπορίνης και 39 % (39/100) στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (ITT, AURORA 2).

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Lurkynis, σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού, για τη ΝΛ (βλ. παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

## 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

### Απορρόφηση

Μετά την από του στόματος χορήγηση (βοκλοσπορίνη 23,7 mg δύο φορές ημερησίως), ο διάμεσος χρόνος έως τη μέγιστη συγκέντρωση στο ολικό αίμα ( $C_{max}$ ) είναι 1,5 ώρες (εύρος: 0,75 ώρες έως 2 ώρες). Με χορήγηση δύο φορές ημερησίως, η σταθερή κατάσταση της βοκλοσπορίνης επιτυγχάνεται μετά από 6 ημέρες και η συσσώρευση της είναι κατά περίπου δύο φορές μεγαλύτερη, σε σχέση με τη μονή δόση. Σε σταθερή κατάσταση, η μέση  $C_{max}$  στο ολικό αίμα και οι διάμεσες τιμές πριν τη δόση για τη βοκλοσπορίνη ήταν 120 ng/mL (32 % Σ.Μ.) και 15,0 ng/mL (49 % Σ.Μ.),

αντιστοίχως. Τα δεδομένα από την *in vitro* διερεύνηση για το κατά πόσο η βοκλοσπορίνη είναι ένα υπόστρωμα των μεταφορέων εκροής P-gp ή BCRP είναι μη καταληκτικά, αλλά δεν αναμένονται κλινικώς συναφείς ενέργειες των αναστολέων των P-gp/BCRP.

Η ταυτόχρονη χορήγηση της βοκλοσπορίνης με τροφή μείωσε τόσο τον ρυθμό όσο και τον βαθμό της απορρόφησης. Η  $C_{max}$  και η AUC της βοκλοσπορίνης μειώθηκαν κατά 53 % και 25 % όταν χορηγήθηκε με τροφή με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά, και κατά 29 % και 15 % όταν χορηγήθηκε με φαγητό με χαμηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά. Αυτές οι αλλαγές δεν κρίθηκαν κλινικώς σημαντικές. Συνεπώς, η βοκλοσπορίνη μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή.

### Κατανομή

Η βοκλοσπορίνη δημιουργεί δεσμούς με τις πρωτεΐνες του πλάσματος σε βαθμό 97 %. Η βοκλοσπορίνη διαχωρίζεται εκτενώς μέσα στα ερυθρά αιμοσφαίρια και η κατανομή μεταξύ του ολικού αίματος και του πλάσματος εξαρτάται από τη συγκέντρωση και τη θερμοκρασία. Μια πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση που έγινε στους ασθενείς κατέληξε σε έναν εμφανή όγκο κατανομής ( $V_{ss}/F$ ) των 2.154 λίτρων.

### Βιομετασχηματισμός

Η βοκλοσπορίνη μεταβολίζεται εκτενώς, κυρίως από το CYP3A4, για να σχηματίσει οξειδωτικούς μεταβολίτες. Η βοκλοσπορίνη είναι το κύριο κυκλοφορούν συστατικό μετά από μια μονή δόση [ $^{14}C$ ]-βοκλοσπορίνης. Ένας κύριος μεταβολίτης παρατηρήθηκε στο ανθρώπινο ολικό αίμα και αντιστοιχούσε στο 16,7 % της συνολικής έκθεσης. Ο κύριος μεταβολίτης δεν αναμένεται να συμβάλλει στη φαρμακολογική δράση της βοκλοσπορίνης, καθώς σε μια ανάλυση για τον πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων αναφέρθηκε ότι είναι κατά περίπου οκτώ φορές λιγότερο δραστήριος, καθώς και η έκθεση σ' αυτόν είναι μικρότερη από ό,τι στη βοκλοσπορίνη.

### Αποβολή

Η μέση εμφανής κάθαρση σε σταθερή κατάσταση ( $CL_{ss}/F$ ) μετά από χορήγηση 23,7 mg βοκλοσπορίνης δύο φορές ημερησίως είναι 63,6 L/h (37,5 % Σ.Μ.). Ο μέσος χρόνος ημιζωής αποβολής ( $t_{1/2}$ ) σε σταθερή κατάσταση είναι περίπου 30 ώρες (εύρος: 24,9 ώρες έως 36,5 ώρες).

Μετά από μια μονή από του στόματος χορήγηση 70 mg [ $^{14}C$ ]-βοκλοσπορίνης, το 94,8 % της ραδιενέργειας ανακτήθηκε εντός 168 ωρών από τη χορήγηση της δόσης: το 92,7 % ανακτήθηκε στα κόπρανα (συμπεριλαμβανομένου ενός ποσοστού 5 % ως αμετάβλητη βοκλοσπορίνη) και το 2,1 % ανακτήθηκε στα ούρα (συμπεριλαμβανομένου ενός ποσοστού 0,25 % ως αμετάβλητη βοκλοσπορίνη).

### Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Σε υγιείς εθελοντές παρατηρήθηκε μη γραμμικότητα μεταξύ της δόσης και της έκθεσης στο κάτω άκρο του υπό μελέτη εύρους της δόσης (0,25 mg/kg έως 1,5 mg/kg δύο φορές ημερησίως), κάτι που είχε μια σχετικά μικρή επίδραση στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες. Ο συντελεστής αναλογικότητας της δόσης ήταν πάντοτε μικρότερος από 1,5. Αυτή η μη γραμμικότητα δεν εντοπίστηκε πάνω από το εύρος της δόσης που μελετήθηκε σε ασθενείς με ΝΛ.

### Φαρμακοκινητικές ιδιότητες σε ειδικές πληθυσμιακές ομάδες

#### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών, η νεφρική λειτουργία παρακολουθείτο με βάση τον eGFR και οι δόσεις προσαρμόζονταν βάσει ενός προκαθορισμένου πρωτοκόλλου προσαρμογής της δόσης. Οι ασθενείς με ΝΛ που συμμετείχαν είχαν μια τιμή αναφοράς του eGFR > 45 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. Οι προσαρμογές της δόσης πρέπει να ακολουθούν τις συστάσεις που παρατίθενται στον πίνακα 1.

Μια ειδική μελέτη για τη νεφρική δυσλειτουργία αποκάλυψε ότι μετά από μονή δόση και πολλαπλές δόσεις βοκλοσπορίνης, η  $C_{max}$  και η AUC ήταν παρόμοιες σε εθελοντές με ήπια (κάθαρση κρεατινίνης

(CL<sub>Cr</sub>) 60 mL/min έως 89 mL/min, όπως υπολογίζεται βάσει της εξίσωσης Cockcroft Gault) και μέτρια (CL<sub>Cr</sub> 30 mL/min έως 59 mL/min) νεφρική δυσλειτουργία, σε σύγκριση με εθελοντές με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (CL<sub>Cr</sub> ≥ 90 mL/min). Μετά από μονή δόση βοκλοσπορίνης σε εθελοντές με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (CL<sub>Cr</sub> < 30 mL/min), οι C<sub>max</sub> και AUC αυξήθηκαν κατά 1,5 φορές και 1,7 φορές, αντιστοίχως. Η επίδραση της νεφρικής νόσου τελικού σταδίου με ή χωρίς αιμοδιάλυση στις φαρμακοκινητικές ιδιότητες της βοκλοσπορίνης είναι άγνωστη (βλ. παράγραφο 4.2).

#### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Μια ειδική μελέτη για την ηπατική δυσλειτουργία συνέκρινε τη συστηματική έκθεση στη βοκλοσπορίνη ασθενών με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορίες A και B κατά Child-Pugh, αντιστοίχως), σε σχέση με υγιή άτομα με φυσιολογική ηπατική λειτουργία. Σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ηπατική δυσλειτουργία, οι C<sub>max</sub> και AUC<sub>0-48</sub> της βοκλοσπορίνης αυξήθηκαν κατά 1,5 και 2 φορές, αντιστοίχως (βλ. παράγραφο 4.2). Η βοκλοσπορίνη δεν έχει αξιολογηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (κατηγορία C κατά Child-Pugh) και η χρήση της σε αυτούς τους ασθενείς δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.4).

#### *Ηλικία, φύλο, φυλή και σωματικό βάρος*

Μια πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση που έγινε με σκοπό να αξιολογηθεί η επίδραση της ηλικίας, του φύλου, της φυλής και του σωματικού βάρους δεν κατέδειξε κάποιο κλινικώς σημαντικό αντίκτυπο αυτών των συμμεταβλητών στην έκθεση στη βοκλοσπορίνη.

#### *Γαλουχία*

Μετά από μία μονή δόση βοκλοσπορίνης των 23,7 mg σε εθελόντριες σε κατάσταση γαλουχίας (βλ. παράγραφο 4.6), απεκρίθηκε κατά μέσο όρο ποσότητα 0,00472 mg βοκλοσπορίνης στο μητρικό γάλα στις 48 ώρες, με το 80% να έχει απεκκριθεί εντός 12 ωρών. Τα δεδομένα κατέδειξαν ότι η αναλογία έκθεσης της βοκλοσπορίνης στο γάλα έναντι του μητρικού αίματος ήταν εντός του εύρους 0,42 έως 0,95. Για την πρόσληψη μητρικού γάλακτος 200 mL/kg/ημέρα, η υψηλότερη σχετική δόση για το βρέφος ήταν το 1,4% της μητρικής δόσης προσαρμοσμένης κατά βάρος.

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες, αλλά παρατηρήθηκαν σε ζώα σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια με τα κλινικά επίπεδα έκθεσης και με ενδεχόμενη σχέση με την κλινική χρήση, ήταν οι ακόλουθες:

Μελέτες επαναλαμβανόμενων δόσεων σε ζώα αποκάλυψαν νευροϊστολογικά ευρήματα γλοίωσης και περιαγγειακών διηθήσεων στον εγκέφαλο και στη σπονδυλική στήλη των ποντικών, αλλά όχι των σκύλων ή των πιθήκων. Αυτά τα ευρήματα δεν παρατηρήθηκαν σε δόσεις περίπου 0,3 φορές πάνω από τη μέγιστη συνιστώμενη δόση στους ανθρώπους (MRHD) των 23,7 mg βοκλοσπορίνης δύο φορές ημερησίως, με βάση την έκθεση στο φαρμακευτικό προϊόν (AUC).

Σε μια μελέτη τοξικότητας 39 εβδομάδων με από του στόματος χορήγηση σε πιθήκους cynomolgus, κακοήγη λεμφώματα προέκυψαν με δόση 150 mg/kg/ημέρα (περίπου τέσσερις και επτά φορές πάνω από τη MRHD, με βάση την έκθεση στο φαρμακευτικό προϊόν (AUC) για αρσενικά και θηλυκά ζώα αντιστοίχως). Με αυτή τη δόση, οι πίθηκοι εμφάνισαν υψηλά επίπεδα ανοσοκαταστολής, όπως φαίνεται από το γεγονός ότι τα επίπεδα μέγιστης αναστολής της καλσινευρίνης (E<sub>max</sub>) είναι μεγαλύτερα από 80 %. Το επίπεδο των μη παρατηρούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών (NOAEL) για αυτό το εύρημα ήταν 75 mg/kg/ημέρα (περίπου τέσσερις φορές πάνω από τη MRHD, με βάση την έκθεση στο φαρμακευτικό προϊόν (AUC) για αρσενικά και θηλυκά ζώα).

Δεν παρατηρήθηκε μεταλλαξιογόνος ή γονοτοξική δράση της βοκλοσπορίνης σε συμβατικές μελέτες γονοτοξικότητας.

Σε μια διαιτη μελέτη καρκινογένεσης σε ποντίκια για την από του στόματος βοκλοσπορίνη, παρατηρήθηκε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης κακοηθών λεμφωμάτων με τη μεγαλύτερη δοκιμασμένη δόση [30 mg/kg/ημέρα, περίπου 7,5 φορές πάνω από τη MRHD, με βάση την έκθεση

στο φαρμακευτικό προϊόν (AUC)]. Αυτό το αποτέλεσμα θεωρείται δευτερεύον, σε σχέση με την ανοσοκαταστολή που σχετίζεται με τη βοκλοσπορίνη. Το επίπεδο των NOAEL ήταν 10 mg/kg/ημέρα [περίπου μία φορά πάνω από τη MRHD, με βάση την έκθεση στο φαρμακευτικό προϊόν (AUC)].

Σε μια μελέτη γονιμότητας σε αρουραίους, με 50:50 μείγμα βοκλοσπορίνης και του *cis* ισομερούς της, παρατηρήθηκαν μειώσεις στο βάρος των αναπαραγωγικών οργάνων των αρσενικών, όπως και της ουράς της επιδιδυμίδας, της επιδιδυμίδας, των σπερματοδόχων κύστεων, του προστάτη και των όρχεων με μια δόση 25 mg/kg/ημέρα. Το επίπεδο των NOAEL για αυτά τα ευρήματα ήταν 10 mg/kg/ημέρα [περίπου 5 φορές πάνω από τη MRHD, με βάση την έκθεση στο φαρμακευτικό προϊόν (AUC)]. Οι παράμετροι του ζευγαρώματος και της γονιμότητας, όπως και οι παράμετροι της κινητικότητας και της πυκνότητας του σπέρματος, του αριθμού των σπερματοζωαρίων, του αριθμού οιστρικών κύκλων ανά 14 ημέρες και της καισαρικής τομής δεν επηρεάστηκαν. Μειώσεις στο βάρος του προστάτη και των όρχεων παρατηρήθηκαν επίσης την εβδομάδα 13 και εβδομάδα 26, κατά τη διάρκεια μελετών γονοτοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων με από του στόματος 50:50 μείγμα βοκλοσπορίνης και του *cis* ισομερούς της σε δόσεις των 25 mg/kg/ημέρα και 10 mg/kg/ημέρα, ή 18 και 7 φορές αντιστοίχως πάνω από τη MRHD, με βάση την έκθεση στο φαρμακευτικό προϊόν (AUC). Το επίπεδο των NOAEL για αυτές τις ενέργειες, στη μελέτη επαναλαμβανόμενης δόσης διάρκειας 26 εβδομάδων, ήταν 2,5 mg/kg/ημέρα [περίπου μία φορά πάνω από τη MRHD, με βάση την έκθεση στο φαρμακευτικό προϊόν (AUC)].

Πραγματοποιήθηκαν μελέτες εμβρυϊκής ανάπτυξης με 50:50 μείγμα βοκλοσπορίνης και του *cis* ισομερούς της, τόσο σε αρουραίους όσο και σε κουνέλια, και με βοκλοσπορίνη σε κουνέλια. Εμβρυϊκή τοξικότητα παρατηρήθηκε μόνο με δόσεις που σχετίζονταν με μητρική τοξικότητα (με δόσεις περίπου 15 φορές και μία φορά πάνω από τη MRHD, με βάση την έκθεση στο φαρμακευτικό προϊόν (AUC)), για τους αρουραίους και τα κουνέλια αντιστοίχως). Οι επιπτώσεις στη μητέρα περιελάμβαναν αλλαγές στο σωματικό βάρος ή/και διόγκωση του μαζικού αδένος, ενώ οι επιπτώσεις στο έμβρυο αποτελούνταν από ελαφρά μείωση του σωματικού βάρους και σχετικές διακυμάνσεις στη σκελετική ανάπτυξη. Δεν παρατηρήθηκαν διαμαρτίες κατά τη διάρκεια των μελετών. Το επίπεδο των NOAEL ήταν 10 mg/kg/ημέρα στους αρουραίους και 1 mg/kg/ημέρα στα κουνέλια [περίπου επτά φορές και 0,01 φορά πάνω από τη MRHD, με βάση την έκθεση στο φαρμακευτικό προϊόν (AUC) για τους αρουραίους και τα κουνέλια αντιστοίχως)].

Κατά τη διάρκεια μια προγεννητικής και μεταγεννητικής μελέτης σε αρουραίους, παρατηρήθηκε μητρική τοξικότητα με δόση 25 mg/kg/ημέρα 50:50 μείγματος βοκλοσπορίνης και του *cis* ισομερούς της [περίπου 17 φορές πάνω από τη MRHD, με βάση την έκθεση στο φαρμακευτικό προϊόν (AUC)], καθυστερημένος τοκετός (δυστοκία) που είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση του μέσου αριθμού νεογνών που γεννήθηκαν και των νεογνών που επιβίωσαν ανά γέννα. Αυτή η δόση σχετίστηκε με τη μητρική τοξικότητα, με βάση τη μειωμένη αύξηση του σωματικού βάρους. Καμία ανεπιθύμητη ενέργεια δεν παρατηρήθηκε στις μητέρες ή τα μικρά τους με δόσεις περίπου τρεις φορές πάνω από τη MRHD ή και μικρότερες [με βάση την έκθεση στο φαρμακευτικό προϊόν (AUC) με από του στόματος δόση επιπέδου NOAEL 10 mg/kg/ημέρα στις μητέρες]. Δεν υπήρξε καμία επίπτωση στη συμπεριφορική και σωματική ανάπτυξη ή στην αναπαραγωγική επίδοση των αρσενικών ή θηλυκών μικρών αρουραίων. Η δόση χωρίς καμία επίπτωση στη γέννηση και την επιβίωση των μικρών ήταν 10 mg/kg/ημέρα.

Η ραδιενέργεια που προερχόταν από το φαρμακευτικό προϊόν κατανεμήθηκε ταχέως στο γάλα, κατόπιν από του στόματος χορήγησης [ $^{14}\text{C}$ ]-βοκλοσπορίνης σε αρουραίους που θηλάζουν. Όταν ένα φαρμακευτικό προϊόν περνάει στο γάλα των ζώων, είναι πιθανό να περάσει επίσης στο ανθρώπινο γάλα.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

#### Περιεχόμενο καψακίου

Αιθανόλη

Βιταμίνη Ε (Ε307) ηλεκτρική πολυαιθυλενογλυκόλη (τοκοφεροσολάνη)  
Πολυσορβικό 40  
Τριγλυκερίδια μέσης αλύσου

#### Εξωτερικό καψακίου

Ζελατίνη  
Σορβιτόλη  
Γλυκερίνη  
Ύδωρ κεκαθαρμένο  
Τιτανίου διοξείδιο (Ε171)  
Σιδήρου οξείδιο ερυθρό (Ε172)  
Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (Ε172)

#### Βοηθήματα επεξεργασίας

Λεκιθίνη σόγιας

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

4 χρόνια

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C.  
Φυλάσσετε στην αρχική κυψέλη για να προστατεύεται από την υγρασία.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Τα μαλακά καψάκια είναι διαθέσιμα σε κυψέλες αλουμινίου ψυχρής έλασης, πολυστρωματική επένδυση και υλικά πωματισμού που είναι θερμοσυγκολλημένα μαζί. Κάθε κυψέλη περιέχει 18 μαλακά καψάκια. Ένα κουτί περιέχει 180 ή 576 μαλακά καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης**

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

## **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/22/1678/001 (180 μαλακά καψάκια)  
EU/1/22/1678/002 (576 μαλακά καψάκια)

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 15 Σεπτεμβρίου 2022

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

### **• Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

### **• Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **A. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Lupkynis 7,9 mg μαλακά καψάκια  
βοκλοσπορίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ ΟΥΣΙΑ**

Κάθε μαλακό καψάκιο περιέχει 7,9 mg βοκλοσπορίνης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Περιέχει αλκοόλη (αιθανόλη), σορβιτόλη και μπορεί να περιέχει ίχνη από λεκιθίνη σόγιας.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Καψάκιο, μαλακό  
180 μαλακά καψάκια  
576 μαλακά καψάκια

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Από στόματος χρήση.  
Καταπιείτε τα μαλακά καψάκια ολόκληρα.  
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C.  
Φυλάσσετε στην αρχική κυψέλη για να προστατεύεται από την υγρασία.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/22/1678/001 (180 μαλακά καψάκια)  
EU/1/22/1678/002 (576 μαλακά καψάκια)

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

lupkynis 7,9 mg

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ ΚΥΨΕΛΗΣ (BLISTER) Ή ΣΤΙΣ ΤΑΙΝΙΕΣ (STRIPS)**

**ΚΥΨΕΛΗ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Lupkynis 7,9 mg καψάκιο  
voclosporin

**2. ΟΝΟΜΑ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Otsuka

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

EXP

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Lot

**5. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Lupkynis 7,9 mg μαλακά καψάκια

**Βοκλοσπορίνη (voclosporin)**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών παρενεργειών που μπορεί να παρουσιάσετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς των παρενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια παρενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή παρενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Lupkynis και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Lupkynis
3. Πώς να πάρετε το Lupkynis
4. Πιθανές παρενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Lupkynis
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### **1. Τι είναι το Lupkynis και ποια είναι η χρήση του**

Το Lupkynis περιέχει τη δραστική ουσία βοκλοσπορίνη. Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ενηλίκων ηλικίας 18 ετών και άνω που πάσχουν από νεφρίτιδα του λύκου (φλεγμονή των νεφρών που προκαλείται από λύκο).

Η δραστική ουσία που περιέχεται στο Lupkynis ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που είναι γνωστά ως αναστολείς της καλσινευρίνης και τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον έλεγχο της ανοσολογικής απόκρισης του οργανισμού σας (ανοσοκατασταλτικά). Όταν πάσχετε από λύκο, το ανοσοποιητικό σύστημα (η φυσική άμυνα του οργανισμού σας) επιτίθεται λανθασμένα σε ορισμένα μέρη του σώματός σας, όπως και στα νεφρά (νεφρίτιδα του λύκου). Μειώνοντας την απόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος, το φάρμακο μειώνει τη φλεγμονή στα νεφρά και περιορίζει τα συμπτώματα, όπως είναι το πρήξιμο στα πόδια, τους αστραγάλους ή τις πατούσες, η υψηλή αρτηριακή πίεση, η κόπωση, ενώ ταυτόχρονα βελτιώνει τη λειτουργία των νεφρών σας.

### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το Lupkynis**

**Μην πάρετε το Lupkynis**

- σε περίπτωση αλλεργίας στη βοκλοσπορίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6)
- αν λαμβάνετε άλλα φάρμακα, όπως δισκία κετοконаζόλης (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του συνδρόμου Cushing, όταν το σώμα παράγει υπερβολική ποσότητα κορτιζόλης), ιτρακοναζόλη ή κλαριθρομυκίνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ορισμένων μυκητιασικών και βακτηριακών λοιμώξεων).

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας πριν πάρετε το Lurkynis εάν οποιοδήποτε από τα παρακάτω ισχύει για σας:

- αν η νεφροπάθειά σας επιδεινωθεί, ενδεχομένως να πρέπει να αλλάξετε τη δόση αυτού του φαρμάκου. Ο γιατρός σας θα ελέγχει τακτικά πόσο καλά λειτουργούν τα νεφρά σας.
- αν έχετε παράγοντες κινδύνου για καθαρή απλασία των ερυθρών αιμοσφαιρίων (PRCA) - μια σπάνια διαταραχή κατά την οποία ο μυελός των οστών δεν παράγει αρκετά ερυθρά αιμοσφαίρια. Τέτοιου είδους παράγοντες κινδύνου είναι προηγούμενη λοίμωξη από παρβοϊό B19 ή άλλες θεραπείες κατά το παρελθόν που ενδέχεται να προκαλέσουν PRCA.
- αν πάσχετε ή αναπτύξετε υψηλή αρτηριακή πίεση. Ο γιατρός σας θα σας ελέγχει την πίεση κάθε δύο εβδομάδες κατά τον πρώτο μήνα και, στη συνέχεια, θα την ελέγχει τακτικά. Μπορεί να σας δώσει κάποιο φάρμακο για να σας μειώσει την πίεση ή να πει να σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο.
- Αυτό το φάρμακο μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για ανάπτυξη παθήσεων του νευρικού συστήματος, όπως πονοκέφαλο, τρέμουλο, αλλαγές στην όραση, επιληπτικές κρίσεις, σύγχυση ή αδυναμία σε ένα ή περισσότερα άκρα. Αν σας εμφανιστεί για πρώτη φορά οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα ή επιδεινωθούν ήδη υπάρχοντα συμπτώματα, ο γιατρός σας ενδεχομένως να αποφασίσει να διακόψει τη χορήγηση ή να μειώσει τη δόση αυτού του φαρμάκου (βλ. παράγραφο 4).
- αν σκοπεύετε να εμβολιαστείτε ή έχετε εμβολιαστεί κατά τις τελευταίες 30 ημέρες. Τα φάρμακα αυτά ενδέχεται να επηρεάσει την απόκριση στον εμβολιασμό, συνεπώς ο εμβολιασμός κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φάρμακο ενδέχεται να είναι λιγότερο αποτελεσματικός.
- αν είχατε κατά το παρελθόν αιφνίδιες και απειλητικές για τη ζωή αλλεργικές αντιδράσεις (αναφυλακτικές αντιδράσεις) στη σόγια ή σε φιστίκια, μην πάρετε αυτό το φάρμακο.

Αυτό το φάρμακο μπορεί να αυξήσει τα επίπεδα καλίου στο αίμα σας, κάτι που μπορεί να είναι σοβαρό και να χρήζει θεραπείας. Ο γιατρός σας θα ελέγχει ανά περιόδους τα επίπεδα καλίου στο αίμα σας κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Αυτό το φάρμακο δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρά ηπατικά προβλήματα και, συνεπώς, δεν συνιστάται για αυτούς τους ασθενείς.

Αυτό το φάρμακο ενδέχεται να επηρεάσει την ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς σας (παράταση του QT). Αυτό μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα σοβαρές διαταραχές του καρδιακού ρυθμού. Πρώιμα συμπτώματα είναι η ζάλη και η λιποθυμία.

### **Ηλιακό και υπεριώδες φως**

Αυτό το φάρμακο μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης ορισμένων τύπων καρκίνου, ειδικά του δέρματος. Θα πρέπει να αποφεύγετε ή να περιορίσετε την έκθεσή σας στο ηλιακό φως και στην UV ακτινοβολία, φορώντας προστατευτικά ενδύματα και βάζοντας συχνά αντηλιακό με υψηλό δείκτη προστασίας.

### **Λοιμώξεις**

Αυτό το φάρμακο μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης λοιμώξεων, ορισμένες εκ των οποίων μπορεί να είναι σοβαρές, ακόμα και θανατηφόρες. Επικοινωνήστε με τον γιατρό σας αν έχετε τυχόν σημεία λοίμωξης, όπως πυρετό, ρίγος ή πονόλαιμο. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει αν πρέπει να σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο (βλ. παράγραφο 4).

### **Παιδιά και έφηβοι**

Μην πάρετε αυτό το φάρμακο αν είστε κάτω των 18 ετών, επειδή δεν έχει μελετηθεί για αυτή την ηλικιακή ομάδα.

### **Ηλικιωμένοι**

Αυτό το φάρμακο δεν συνιστάται αν είστε άνω των 75 ετών, επειδή δεν έχει μελετηθεί για αυτή την ηλικιακή ομάδα.

## **Άλλα φάρμακα και Lupkynis**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε ή έχετε πρόσφατα πάρει ή σχεδιάζετε να πάρετε άλλα φάρμακα.

Συγκεκριμένα, ενημερώστε τον γιατρό σας αν παίρνετε:

- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση μυκητιασικών λοιμώξεων, όπως η ιτρακοναζόλη και η φλουκοναζόλη.
- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του συνδρόμου Cushing (όταν το σώμα παράγει υπερβολική ποσότητα κορτιζόλης), όπως δισκία κετοκοναζόλης.
- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της υψηλής αρτηριακής πίεσης ή καρδιακών προβλημάτων, όπως η διγοξίνη, η διλτιαζέμη και η βεραπαμίλη.
- Φάρμακα που αποτρέπουν τον σχηματισμό θρόμβων στο αίμα, όπως η ετεξιλική δαβιγατράνη.
- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της επιληψίας, όπως καρβαμαζεπίνη και φαινοβαρβιτάλη.
- Φυτικά σκευάσματα που περιέχουν βαλσαμόχορτο, τα οποία χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της ήπιας κατάθλιψης.
- Φάρμακα για την ανακούφιση συμπτωμάτων που σχετίζονται με εποχική αλλεργική ρινίτιδα, όπως η φεξοφεναδίνη.
- Αντιβιοτικά που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση βακτηριακών λοιμώξεων, όπως η ριφαμπικίνη, η κλαριθρομυκίνη και η ερυθρομυκίνη.
- Φάρμακα που μειώνουν τη χοληστερόλη, όπως η σιμβαστατίνη, η ατορβαστατίνη, η ροσουβαστατίνη και η πραβαστατίνη.
- Φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση λοιμώξεων από τον ιό HIV, όπως το αντιρετροϊκό εφাবιρένζη.

## **Lupkynis με τροφή και ποτό**

Το φάρμακο αυτό μπορεί να λαμβάνεται με ή χωρίς τροφή. Αποφύγετε να τρώτε γκρέιπφρουτ και να πίνετε χυμό γκρέιπφρουτ κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φάρμακο, καθώς αυτά τα δύο μπορεί να επηρεάσουν τον τρόπο λειτουργίας του φαρμάκου.

## **Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού σας, πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

Το φάρμακο αυτό δεν συνιστάται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία που δεν χρησιμοποιούν μέθοδο αντισύλληψης.

Ενημερώστε τον γιατρό σας αν θηλάζετε. Αυτό το φάρμακο μπορεί να περάσει στο μητρικό γάλα και δεν είναι γνωστό εάν αυτό το φάρμακο μπορεί να επηρεάσει το μωρό σας. Ο γιατρός σας θα συζητήσει μαζί σας αν θα πρέπει να διακόψετε τη θεραπεία ενόσω θηλάζετε ή αν θα πρέπει να σταματήσετε να θηλάζετε.

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την επίδραση αυτού του φαρμάκου στην ανθρώπινη γονιμότητα.

## **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Lupkynis δεν αναμένεται να έχει οποιαδήποτε επίδραση στην ικανότητά σας για οδήγηση και χειρισμό μηχανημάτων.

## **Το Lupkynis περιέχει αλκοόλη**

Αυτό το φάρμακο περιέχει 21,6 mg αλκοόλης (αιθανόλη) σε κάθε καψάκιο. Συνεπώς, μια δόση με 3 καψάκια Lupkynis περιέχει 64,8 mg αιθανόλης, ποσότητα που αντιστοιχεί σε λιγότερα από 2 mL μύρα ή 1 mL κρασιού. Αυτή η μικρή ποσότητα αλκοόλης που περιέχεται σε αυτό το φάρμακο δεν θα έχει καμία αισθητή επίδραση.

## **Το Lupkynis περιέχει σορβιτόλη**

Αυτό το φάρμακο περιέχει 28,7 mg σορβιτόλης σε κάθε καψάκιο.

### **Το Lupkynis ενδέχεται να περιέχει λεκιθίνη σόγιας**

Αυτό το φάρμακο ενδέχεται να περιέχει ίχνη λεκιθίνης σόγιας. Αν εμφανίζετε αναφυλακτική αντίδραση στη σόγια και τα φιστίκια, δεν πρέπει να χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο.

## **3. Πώς να πάρετε το Lupkynis**

Πάντοτε να παίρνετε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

Η συνιστώμενη δόση για το Lupkynis είναι τρία καψάκια από το στόμα, δύο φορές ημερησίως.

Τα καψάκια πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα και μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή.

Να παίρνετε τις ημερήσιες δόσεις περίπου τις ίδιες ώρες κάθε μέρα και με τουλάχιστον 8 ώρες απόσταση ανάμεσα στις δόσεις. Ιδανικά, οι δόσεις πρέπει να λαμβάνονται ανά 12 ώρες (για παράδειγμα, στις 8:00 το πρωί και στις 8:00 το βράδυ).

Αυτό το φάρμακο θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με ένα άλλο ανοσοκατασταλτικό φάρμακο, τη μυκοφαινολική μοφετίλη.

### **Εάν πάρετε μεγαλύτερη δόση Lupkynis από την κανονική**

Αν κατά λάθος πάρετε πάρα πολλά καψάκια μαζί, επικοινωνήστε αμέσως με τον γιατρό σας ή με το πλησιέστερο νοσοκομειακό τμήμα επειγόντων περιστατικών. Τα συμπτώματα υπερβολικής δόσης μπορεί να περιλαμβάνουν ταχυκαρδία και τρόμο (ανεξέλεγκτο τρέμουλο σε ένα ή περισσότερα μέρη του σώματος).

### **Εάν ξεχάσετε να πάρετε το Lupkynis**

Αν παραλείψετε κάποια δόση, πάρτε την το συντομότερο δυνατό και εντός 4 ωρών από την ώρα που θα έπρεπε να την πάρετε κανονικά. Αν έχουν περάσει περισσότερες από 4 ώρες από την ώρα που θα έπρεπε να είχατε πάρει κανονικά το φάρμακο, απλώς παραλείψτε τη δόση και πάρτε την επόμενη τακτική δόση στη συνηθισμένη ώρα. Μην πάρετε διπλή δόση για να αναπληρώσετε τη δόση που ξεχάσατε.

### **Εάν σταματήσετε να παίρνετε το Lupkynis**

Μη διακόψετε τη θεραπεία, εκτός αν σας πει ο γιατρός σας να το κάνετε.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

## **4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει παρενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Οι ακόλουθες παρενέργειες μπορεί να προκύψουν με αυτό το φάρμακο:

### **Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες**

Αν προκύψει κάποια από αυτές, αναζητήστε άμεση ιατρική συμβουλή καθώς ο γιατρός σας μπορεί να σας συμβουλέψει να σταματήσετε να παίρνετε αυτό το φάρμακο ή να μειώσετε τη δόση.

**Πολύ συχνές** (μπορεί να επηρεάζουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Συμπτώματα λοίμωξης (όπως πυρετός, σωματικοί πόνοι, αίσθημα κούρασης, βήχας ή φτέρνισμα, ναυτία, εμετός ή διάρροια)

**Συχνές** (μπορεί να επηρεάζουν έως 1 στα 10 άτομα)

- Νεοεμφανιζόμενα συμπτώματα νευρικών ή εγκεφαλικών προβλημάτων, όπως επιληπτικές κρίσεις

#### **Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες**

**Πολύ συχνές** (μπορεί να επηρεάζουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα)

- Λοίμωξη άνω αναπνευστικού
- Μείωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων που μπορεί να κάνει το δέρμα χλωμό και να προκαλέσει αδυναμία ή λαχάνιασμα (αναιμία)
- Πονοκέφαλος
- Αυξημένη πίεση του αίματος
- Βήχας
- Διάρροια
- Πόνος στην κοιλιακή χώρα (στην κοιλιά)
- Αλλαγές στη λειτουργία των νεφρών που θα μπορούσε να μειώσει την ποσότητα ούρων που παράγει ο οργανισμός σας, να προκαλέσει δυσκολίες στην ούρηση ή επίτονη ούρηση.

**Συχνές** (μπορεί να επηρεάζουν έως 1 στα 10 άτομα)

- Πυρετός, βήχας, δύσκολη ή επώδυνη αναπνοή, συριγμός, πόνος στο στήθος κατά την αναπνοή (πιθανά συμπτώματα πνευμονίας)
- Λοιμώσεις, οι οποίες μπορεί να είναι είτε βακτηριακές, όπως η λοίμωξη του ουροποιητικού συστήματος, ή ιογενείς, όπως ο έρπης ζωστήρας
- Φλεγμονή του στομάχου και των εντέρων
- Γρίπη
- Αυξημένα επίπεδα καλίου στις αιματολογικές εξετάσεις
- Μειωμένη όρεξη
- Επιληπτικές κρίσεις
- Τρόμος
- Αίσθημα ασθενείας
- Μη φυσιολογικό πρήξιμο, αιμορραγία ή/και φλεγμονή των ούλων
- Έλκη του στόματος
- Δυσπεψία
- Τριχόπτωση
- Υπερβολική ή/και μη φυσιολογική τριχοφυΐα σε οποιοδήποτε μέρος του σώματος
- Κούραση

**Μη γνωστής συχνότητας** (η συχνότητα δεν μπορεί να εκτιμηθεί με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

- Υπερευαισθησία

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν έχετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Lupkynis**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά. Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στο κουτί και στην κυψέλη μετά τη «ΛΗΞΗ (EXP)». Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25 °C.

Φυλάσσετε στην αρχική κυψέλη για να προστατεύεται από την υγρασία.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το Lupkynis

- Η δραστική ουσία είναι η βοκλοσπορίνη. Κάθε μαλακό καψάκιο Lupkynis περιέχει 7,9 mg βοκλοσπορίνης.
- Τα άλλα συστατικά είναι:  
*Περιεχόμενο καψακίου:* αιθανόλη, βιταμίνη E (E307) ηλεκτρική πολυαιθυλενογλυκόλη (τοκοφεροσολάνη), πολυσορβικό 40 και τριγλυκερίδια μέσης αλύσου  
*Εξωτερικό καψακίου:* ζελατίνη, σορβιτόλη, γλυκερίνη, ύδωρ κεκαθαρμένο, τιτανίου διοξειδίου (E171) σιδήρου οξειδίου κόκκινο (E172), σιδήρου οξειδίου κίτρινο (E172)  
*Βοηθήματα επεξεργασίας:* Λεκιθίνη σόγιας

### Εμφάνιση του Lupkynis και περιεχόμενα της συσκευασίας

Lupkynis 7,9 mg, χρώματος ροζ/πορτοκαλί μαλακά καψάκια, μεγέθους περίπου 13 mm × 6 mm συσκευασμένα σε κυψέλες. Κάθε κυψέλη περιέχει 18 μαλακά καψάκια. Ένα κουτί περιέχει 180 ή 576 μαλακά καψάκια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

### Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

### Παρασκευαστής

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με αυτό το φάρμακο, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

#### **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

**Ελλάδα**

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

**España**

Otsuka Pharmaceutical S.A  
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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.  
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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά**

**Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <https://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι για άλλους ιστότοπους που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.