

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Kapruvia 50 mikrogramov/ml raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala z 1 ml vsebuje 50 mikrogramov difelikefalina (v obliki acetata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje

Bistra, brezbarvna raztopina brez delcev (pH 4,5).

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Kapruvia je indicirano za zdravljenje zmernega do hudega srbenja, povezanega s kronično ledvično boleznijo pri odraslih bolnikih na hemodializi (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Kapruvia je treba omejiti samo na uporabo v hemodializnem centru.

Zdravilo Kapruvia je namenjeno uporabi zdravstvenih delavcev z izkušnjami pri diagnosticiranju in zdravljenju stanj, za katera je indiciran difelikefalin. Pred začetkom zdravljenja z difelikefalinom je treba izključiti druge vzroke srbenja, ki niso kronična ledvična bolezen.

Odmerjanje

Difelikefalin se aplicira 3-krat na teden z intravensko bolusno injekcijo v venski kateter dializnega kroga na koncu hemodializnega zdravljenja, med končnim izpiranjem ali po končnem izpiranju.

Priporočeni odmerek difelikefalina je 0,5 mikrogramov/kg suhe telesne mase (tj. ciljne mase po dializi). Skupni volumen odmerka (ml) iz viala je treba izračunati na naslednji način: $0,01 \times$ suha telesna masa (kg), zaokrožen na najbližjo desetinko (0,1 ml). Za bolnike s suho telesno maso 195 kg ali več je priporočeni odmerek 100 mikrogramov (2 ml). Podrobne količine za injiciranje so navedene v spodnji preglednici:

Razpon telesne mase (suha telesna masa v kg)	Količina za injiciranje¹ (ml)
40–44	0,4
45–54	0,5
55–64	0,6
65–74	0,7
75–84	0,8
85–94	0,9
95–104	1,0
105–114	1,1
115–124	1,2
125–134	1,3
135–144	1,4
145–154	1,5
155–164	1,6
165–174	1,7
175–184	1,8
185–194	1,9
≥ 195	2,0

¹ Če količina za injiciranje presega 1 ml, bo morda potrebna več kot 1 viala.

Učinek difelikefalina na zmanjševanje srbenja je pričakovan po 2–3 tednih zdravljenja.

Izpuščeni odmerki

Če izpustite redno načrtovano zdravljenje s hemodializo, je treba zdravilo Kapruvia aplicirati pri naslednjem zdravljenju s hemodializo v enakem odmerku.

Dodatno zdravljenje

Če se 4. zdravljenje s hemodializo opravi v istem tednu, je treba zdravilo Kapruvia aplicirati na koncu hemodialize v priporočenem odmerku. Ne sme se aplicirati več kot 4 odmerkov na teden, tudi če so na teden opravljena več kot 4 hemodializna zdravljenja. Malo verjetno je, da bi 4. odmerek zdravila Kapruvia povzročil kopičenje difelikefalina, ki bi vzbujalo skrb glede varnosti, saj se bo večina preostalega difelikefalina iz prejšnjega zdravljenja izločila s hemodializo (glejte poglavji 4.9 in 5.2). Vendar pa varnost in učinkovitost 4. odmerka nista bili v celoti dokazani zaradi nezadostnih podatkov.

Bolniki z nedokončanim hemodializnim zdravljenjem

Pri zdravljenju s hemodializo, ki traja manj kot 1 uro, je treba apliciranje difelikefalina prekiniti do naslednje hemodialize.

Po apliciranju difelikefalina pri osebah na hemodializi se ga pred naslednjo hemodializo do 70 % izloči iz telesa (glejte poglavji 4.9 in 5.2). Raven difelikefalina v plazmi, ki ostane v telesu do naslednje hemodialize, se zmanjša za približno 40-50 % v eni uri po hemodializi.

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2). Difelikefalina niso preskušali pri osebah s hudo okvaro jeter (delovna skupina Nacionalnega inštituta za raka (National Cancer Institute - NCI) na področju motenj delovanja organov (Organ Dysfunction Working Group - ODWG)) in zato ni priporočljiv za uporabo pri tej populaciji bolnikov.

Starejša populacija (starost ≥ 65 let)

Priporočila za odmerjanje pri starejših bolnikih so enaka kot pri odraslih bolnikih.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost difelikefalina pri otrocih, starih od 0 do 17 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravila Kapruvia ne smete redčiti in mešati z drugimi zdravili.

Difelikefalin se odstrani z membrano dializatorja in ga je treba aplicirati po tem, ko kri ne kroži več po dializatorju. Difelikefalin se aplicira 3-krat na teden z intravensko bolusno injekcijo v venski kateter dializnega kroga na koncu hemodializnega zdravljenja, med končnim izpiranjem ali po končnem izpiranju.

Če se dodaja po končnem izpiranju, je treba po injiciranju zdravila Kapruvia aplicirati vsaj 10 ml 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje po končnem izpiranju. Če se odmerek aplicira med končnim izpiranjem, za izpiranje cevke dodajanje 9 mg/ml (0,9 %) raztopine natrijevega klorida za injiciranje ni potrebno.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hiperkaliemija

Hiperkaliemija se pogosto pojavi pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo na hemodializi. V s placebom kontroliranih kliničnih študijah so poročali o številčno višji stopnji neželenih učinkov hiperkaliemije pri bolnikih, zdravljenih z difelikefalinom (4,7 %; 20/424 bolnikov) v primerjavi s placebom (3,5 %; 15/424 bolnikov). Vzročna zveza ni bila ugotovljena. Priporočeno je pogosto spremljanje ravni kalija.

Srčno popuščanje in atrijska fibrilacija

Difelikefalina niso proučevali pri bolnikih s srčnim popuščanjem razreda IV po New York Heart Association. V osrednjih kliničnih študijah so pri bolnikih, zdravljenih z difelikefalinom, opazili številčno majhno neravnovesje srčnega popuščanja in dogodkov atrijske fibrilacije v primerjavi s placebom, zlasti pri bolnikih z anamnezo atrijske fibrilacije, ki so prekinili ali zamudili zdravljenje atrijske fibrilacije. Vzročna zveza ni bila ugotovljena.

Bolniki z okvaro krvno-možganske pregrade

Difelikefalin je periferno delujoči agonist kapa opioidnih receptorjev z omejenim dostopom do centralnega živčnega sistema (CNS). Celovitost krvno-možganske pregrade (blood-brain barrier - BBB) je pomembna za zmanjšanje prehajanja difelikefalina v centralni živčni sistem (glejte poglavje 5.1). Bolniki s klinično pomembnimi motnjami BBB (npr. primarni možganski malignomi, metastaze v centralnem živčnem sistemu ali druga vnetna stanja, aktivna multipla skleroza, napredovana Alzheimerjeva bolezen) so lahko izpostavljeni tveganju za prehajanje difelikefalina v centralni živčni sistem. Takšnim bolnikom je treba zdravilo Kapruvia predpisovati previdno, ob upoštevanju njihovega individualnega razmerja med koristmi in tveganji, ter opazovati možne učinke na centralni živčni sistem.

Omotica in zaspanost

Pri bolnikih, ki so jemali difelikefalin, sta se pojavili omotica in zaspanost, ki se lahko sčasoma z nadaljevanjem zdravljenja zmanjšata (glejte poglavje 4.8). Sočasna uporaba sedativnih antihistaminikov, opioidnih analgetikov ali drugih depresorjev centralnega živčevja lahko poveča verjetnost za pojav teh neželenih učinkov, zato jih je treba med zdravljenjem z difelikefalinom uporabljati previdno (glejte poglavje 4.5).

V primerjavi s placebom je bila incidenca zaspanosti višja pri osebah, zdravljenih z difelikefalinom, starih 65 let in več (7,0 %), kot pri osebah, zdravljenih z difelikefalinom, mlajših od 65 let (2,8 %).

Pomožne snovi z znanim učinkom

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija na vialo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Difelikefalin ne inhibira ali inducira encimov CYP450 in ni substrat za encime CYP450. Prav tako ni inhibitor glukuronidacijskih encimov. Difelikefalin ni substrat ali inhibitor humanih prenašalcev (glejte poglavje 5.2). Zato interakcije difelikefalina z drugimi zdravili niso verjetne.

Sočasna uporaba zdravil, kot so sedativni antihistaminiki, opioidni analgetiki ali drugih depresorjev centralnega živčevja (npr. klonidin, ondansetron, gabapentin, pregabalin, zolpidem, alprazolam, sertralin, trazodon), lahko poveča verjetnost omotice in zaspanosti (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi difelikefalina pri nosečnicah ni oziroma so omejeni.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi zdravila Kapruvia bolje izogibati.

Dojenje

Ni znano, ali se difelikefalin izloča v materino mleko.

Tveganja za novorojenčka/otroka ne moremo izključiti.

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem zdravljenja z zdravilom Kapruvia, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Študije na živalih so pokazale izločanje difelikefalina v mleko živali.

Plodnost

Ni podatkov o vplivu difelikefalina na plodnost pri ljudeh. Študije difelikefalina na podganah niso pokazale vpliva na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Kapruvia ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Pri bolnikih, ki so prejeli difelikefalin, so poročali o zaspanosti in/ali omotici (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba opozoriti glede vožnje ali upravljanja nevarnih strojev, dokler ni znan učinek difelikefalina na bolnikovo sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Zaspanost se je pojavila v prvih 3 tednih zdravljenja in se je z nadaljnjim odmerjanjem zmanjšala. Omotica se je pojavila v prvih 9 tednih zdravljenja in je bila na splošno prehodna.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

V s placebom nadzorovanih in nenadzorovanih kliničnih študijah faze 3 je približno 6,6 % bolnikov med zdravljenjem z difelikefalinom doživelo vsaj en neželeni učinek. Najpogostejši neželeni učinki so bili zaspanost (1,1 %), omotica (0,9 %), parestezija (vključno s hipestezijo, oralno parestezijo in oralno hipestezijo) (1,1 %), glavobol (0,6 %), slabost (0,7 %), bruhanje (0,7 %), driska (0,2 %) in spremembe duševnega stanja (vključno z zmedenostjo) (0,3 %). Večina teh primerov je bila blagih ali zmernih, niso privedli do škodljivih posledic in so minili tekom zdravljenja. Noben primer ni bil resen in

incidenca dogodkov, ki so privedli do prekinitve zdravljenja, je bila $\leq 0,5$ % pri vsakem od zgoraj navedenih neželenih učinkov.

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, opaženi v s placebom nadzorovanih in nenadzorovanih kliničnih študijah faze 3 pri bolnikih, zdravljenih z difelikefalinom (N = 1306), so navedeni v preglednici 1 po organskih sistemih po MedDRA, prednostnih izrazih in pogostnosti.

Pogostnost je razvrščena kot pogosta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) in občasna ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$).

Preglednica 1: Neželeni učinki, pripisani zdravljenju z difelikefalinom pri bolnikih na hemodializi

Organski sistem po MedDRA	Pogosti	Občasni
Psihiatrične motnje		spremembe duševnega stanja ¹
Bolezni živčevja	zaspanost, parestezija ²	omotica, glavobol
Bolezni prebavil		bruhanje, slabost, driska

¹ Spremembe duševnega stanja so vključevale prednostne izraze po MedDRA za stanje zmedenosti in spremembe duševnega stanja.

² Parestezija je vključevala prednostne izraze po MedDRA za parestezijo, hipestezijo, oralno parestezijo in oralno hipestezijo.

Opis izbranih neželenih učinkov

Zaspanost

O zaspanosti so poročali kot o neželenem učinku, nastalem zaradi zdravljenja pri 2,2 % oseb, ki so bile randomizirane na difelikefalin. Velika večina teh primerov je bila blagih ali zmernih. Pri 0,3 % bolnikov je zaspanost privedla do prekinitve zdravljenja z difelikefalinom. O zaspanosti so poročali kot o resnem neželenem učinku pri $< 0,1$ % oseb, zdravljenih z difelikefalinom. Pri 1,1 % bolnikov so poročali, da je zaspanost vzročno povezana z zdravljenjem z difelikefalinom. Zaspanost se je pojavila v prvih 3 tednih zdravljenja in se je z nadaljnjim odmerjanjem zmanjšala. Verjetnost pojava zaspanosti se lahko poveča, če se difelikefalin uporablja sočasno z drugimi zdravili (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Omotica

O omotici so poročali kot o neželenem učinku, nastalem zaradi zdravljenja, pri 7,9 % oseb, ki so bile randomizirane na difelikefalin. Velika večina teh primerov je bila blagih ali zmernih. Pri 0,5 % bolnikov je omotica privedla do prekinitve zdravljenja z difelikefalinom. O omotici so poročali kot o resnem neželenem učinku pri 0,5 % oseb, zdravljenih z difelikefalinom. Pri 0,9 % bolnikov so poročali, da je omotica vzročno povezana z zdravljenjem z difelikefalinom. Omotica se je pojavila v prvih 9 tednih zdravljenja in je bila na splošno prehodna. Verjetnost pojava omotice se lahko poveča, če se difelikefalin uporablja sočasno z drugimi zdravili (glejte poglavji 4.4 in 4.5).

Spremembe duševnega stanja

O spremembi duševnega statusa (vključno z zmedenostjo) so poročali kot o neželenem učinku, nastalem zaradi zdravljenja pri 4,4 % oseb, ki so bile randomizirane na difelikefalin.

Večina teh primerov je bila blagih ali zmernih. Pri 0,2 % bolnikov so spremembe duševnega stanja privedle do prekinitve zdravljenja z difelikefalinom.

O spremembah duševnega stanja so poročali kot o resnem neželenem učinku pri 2,2 % oseb, zdravljenih z difelikefalinom. Pri 0,3 % bolnikov so poročali, da so bile spremembe duševnega stanja vzročno povezane z zdravljenjem z difelikefalinom.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih študijah pri bolnikih na hemodializi so aplicirali enkratni odmerek difelikefalina do 12-kratnega in večkratni odmerek difelikefalina do 5-kratnega kliničnega odmerka 0,5 mikrograma/kg. Opazili so od odmerka odvisno povečanje neželenih učinkov, vključno z omotico, zaspanostjo, spremembami duševnega stanja, parestezijo, utrujenostjo, hipertenzijo in bruhanjem.

V primeru prevelikega odmerjanja je treba zagotoviti ustrezno zdravniško pomoč glede na bolnikov klinični status.

4-urna hemodializa z uporabo visokopretočnega dializatorja je iz plazme učinkovito odstranila približno 70–80 % difelikefalina, ob koncu drugega od dveh dializnih krogov pa difelikefalina v plazmi ni bilo mogoče zaznati (glejte poglavje 5.2).

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: druga nerazvrščena zdravila za različne bolezni, druga zdravila za različne bolezni, oznaka ATC: V03AX04

Mehanizem delovanja

Difelikefalin je selektivni agonist kapa-opioidnih receptorjev z nizko penetracijo v centralni živčni sistem.

Fizikalno-kemijske lastnosti difelikefalina (hidrofilni, sintetični D-aminokislinski peptid z visoko polarno površino in nabojem pri fiziološkem pH) zmanjšujejo njegovo pasivno difuzijo (prepustnost) in aktivni transport skozi membrane, s čimer omejujejo penetracijo v centralni živčni sistem.

Predpostavlja se, da je patofiziologija srbenja, povezanega s kronično ledvično boleznijo, večfaktorska, vključno s sistemskim vnetjem in neravnovesjem v sistemu endogenih opioidov (npr. prekomerna ekspresija mu-opioidnih receptorjev in sočasna znižana regulacija kapa-opioidnih receptorjev). Znano je, da opioidni receptorji modulirajo signale srbenja in vnetja, pri čemer aktivacija kapa-opioidnih receptorjev zmanjša srbenje in ima imunomodulatorne učinke.

Aktivacija kapa-opioidnih receptorjev na perifernih senzoričnih nevronih in imunskih celicah z difelikefalinom velja za mehansko odgovorno za antipruritične in protivnetne učinke.

Klinična učinkovitost in varnost

S placebo kontrolirane raziskave

V dveh osrednjih kliničnih študijah faze 3 podobne dvojno slepe, randomizirane, s placebom nadzorovane zasnove (KALM-1 in KALM-2) so bolniki s kronično ledvično boleznijo na hemodializi z zmernim do hudim srbenjem 12 tednov prejeli placebo ali 0,5 mikrogramov/kg difelikefalina intravensko 3-krat na teden po hemodializi. Pri bolnikih, ki so v določenem tednu prejeli dodatno dializo, so bili dovoljeni največ 4 odmerki na teden. Primarni opazovani dogodek v obeh študijah je bil odstotek bolnikov, ki so po 12 tednih dosegli vsaj 3-točkovno znižanje glede na izhodiščno vrednost na numerični ocenjevalni lestvici najhujšega srbenja (Worst Itching-Numerical Rating Scale - WI-NRS). Glavni sekundarni opazovani dogodki v obeh študijah so bili odstotki bolnikov z izboljšanjem na lestvici WI-NRS za vsaj 4 točke po 12 tednih ter spremembe v intenzivnosti srbenja in kakovosti življenja, povezane s srbenjem (QoL), merjeno s skupnim indeksom Skindex-10 in 5-D lestvico srbenja. Vključena je bila tudi analiza odziva na podlagi bolnikove globalne ocene pomembnih sprememb (Patient Global Impression of Change - PGIC).

V osrednje študije je bilo skupno vključenih 851 bolnikov z zmernim do hudim srbenjem (izhodiščni WI-NRS > 4). Povprečna starost je bila 59 let, 33,1 % jih je bilo starih 65 let in več, 11,1 % pa 75 let in več; 60 % bolnikov je bilo moških. Izhodiščni povprečni rezultati WI-NRS so bili 7,18 v obeh skupinah z difelikefalinom in placebom; izhodiščni mediani rezultati WI-NRS so bili 7,13 (razpon od 4,2 do 10) v skupini z difelikefalinom in 7,13 (razpon od 4,1 do 10) v skupini s placebom. Druge izhodiščne značilnosti bolezni so bile primerljive pri apliciranju z difelikefalinom in placebom: čas od

diagnoze kronične ledvične bolezni (8,22 let proti 8,54 let), trajanje srbenja (3,20 let proti 3,31 let) in uporaba zdravil, namenjenih lajšanju srbenja, kot so antihistaminiki, kortikosteroidi, gabapentin ali pregabalin (37,5 % proti 38 %). V času študij je difelikefalin v 12 tednih znatno zmanjšal intenzivnost srbenja in izboljšal kakovost življenja, povezano s srbenjem, kot je prikazano v preglednici Preglednica 2.

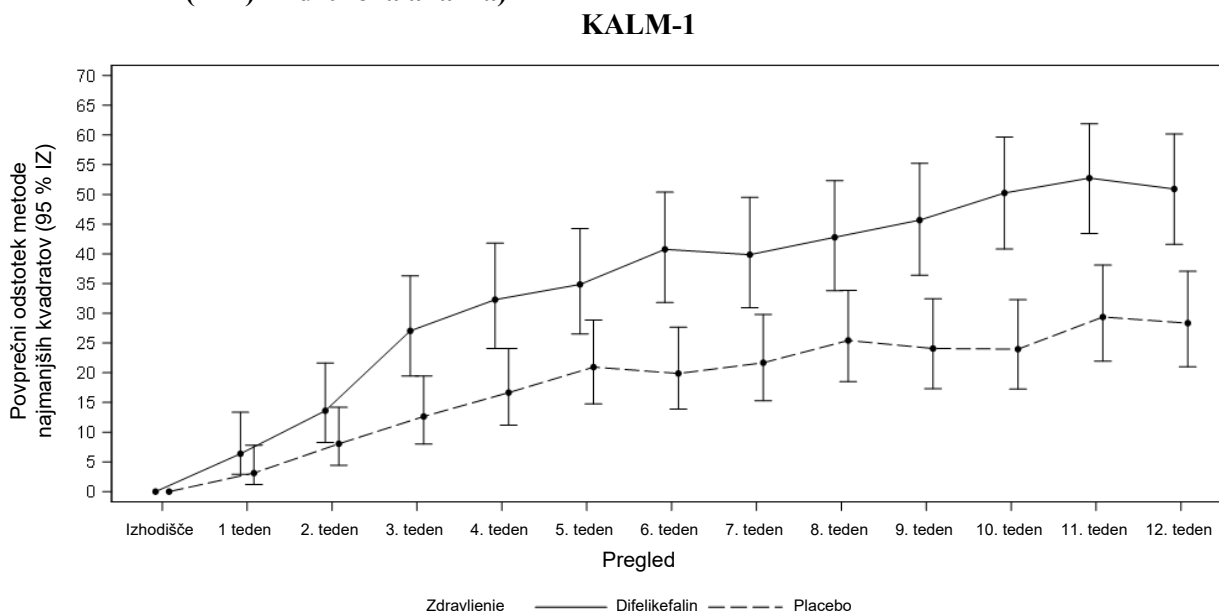
Preglednica 2: Povzetek primarnih in ključnih sekundarnih rezultatov pri KALM-1 in KALM-2 v 12. tednu

Opazovani dogodek ob koncu 12. tedna	KALM-1 (n = 378)		KALM-2 (n = 473)	
	difelikefalin (n = 189)	placebo (n = 189)	difelikefalin (n = 237)	placebo (n = 236)
Primarni opazovani dogodek				
WI-NRS				
Bolniki z ≥ 3 -točkovnim izboljšanjem (%)	51,0 % (p < 0,001)	27,6 %	54,0 % (p = 0,02)	42,2 %
Sekundarni opazovani dogodki				
WI-NRS				
Bolniki z ≥ 4 -točkovnim izboljšanjem (%)	38,9 % (p < 0,001)	18,0 %	41,2 % (p = 0,01)	28,4 %
Skindex-10				
Sprememba od izhodišča [skupna ocena]	-17,2 (p < 0,001)	-12,0	-16,6 (p = 0,171)	-14,8
5-D lestvica srbenja				
Sprememba od izhodišča [skupna ocena]	-5,0 (p < 0,001)	-3,7	-4,9 Navedba smiselno ni potrebna ¹	-3,8

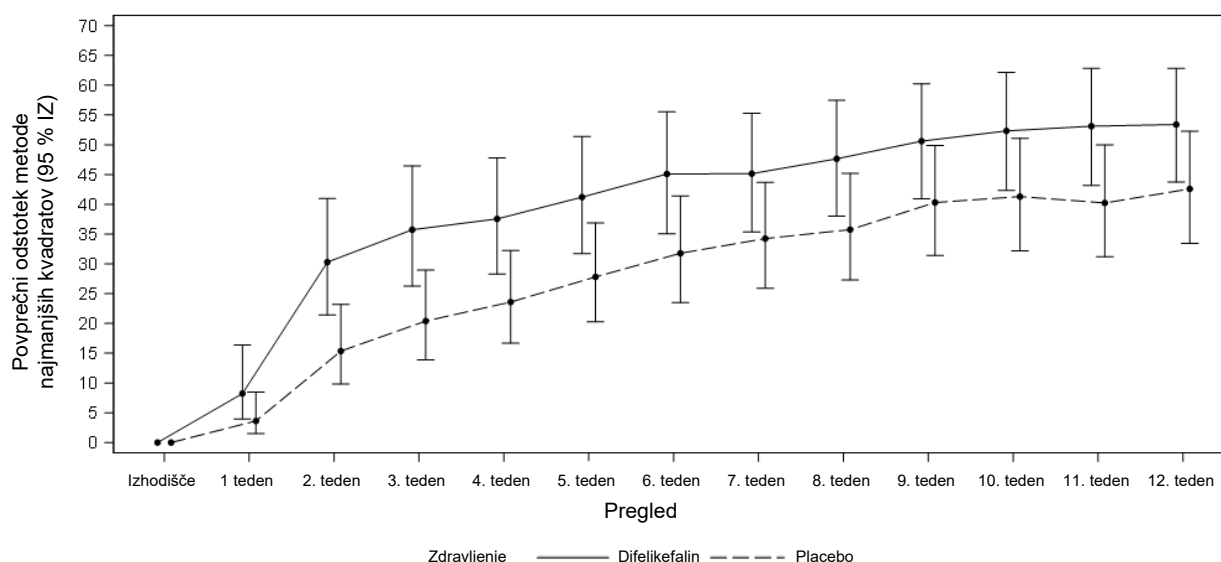
¹ Ni bilo testirano na podlagi hierarhičnega vrstnega reda testiranja.

Slika 1 prikazuje povprečni odstotek združenih podatkov KALM-1 in KALM-2 z ≥ 3 -točkovnim izboljšanjem glede na izhodiščno vrednost na ocenjevalni lestvici WI-NRS po tednih študije. Na podlagi razmerja obetov so bila statistično pomembna izboljšanja v korist skupine z difelikefalinom opažena v 3. tednu v analizi združenih podatkov KALM-1 in v 2. tednu v analizi združenih podatkov KALM-2 in so se nadaljevala vsak naslednji teden do 12. tedna v obeh študijah.

Slika 1: Odstotek bolnikov z ≥ 3 -točkovnim izboljšanjem glede na ocenjevalno lestvico WI-NRS po tednih v analizah KALM-1 in KALM-2 (populacija z namenom zdravljenja (ITT) – združena analiza)



KALM-2



IZ = interval zaupanja; ITT = z namenom zdravljenja; LS = metoda najmanjših kvadratov; WI-NRS = numerična lestvica za oceno srbenja (Worst Itching-Numerical Rating Scale)

Odprta podaljšana študija

Učinek zdravljenja z difelikefalinom v obdobju do 52 tednov je bil ovrednoten z uporabo 5-D lestvice srbenja v enojni, podaljšani odprti študiji raziskav KALM-1 in KALM-2, ki je vključevala 712 bolnikov.

Pri bolnikih, ki so ob koncu dvojno slepe faze prešli s placeba na difelikefalin, so po 4 tednih zdravljenja opazili izboljšanje po 5-D oceni srbenja, pri čemer je bila povprečna vrednost najmanjših kvadratov (standardna napaka) spremembe od izhodiščne vrednosti primerljiva z bolniki, ki so prejeli difelikefalin od začetka študije: -6,0 (0,22) v primerjavi z -5,7 (0,23). Izboljšanje na 5-D lestvici srbenja se je ohranilo v obeh skupinah v celotnem 52-tedenskem obdobju zdravljenja.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z difelikefalinom za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju srbenja, povezanega s kronično ledvično boleznijo (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro, ki so na hemodializi, se celotni telesni očistek difelikefalina zmanjša v primerjavi z zdravimi osebami, plazemske koncentracije pa se počasi znižajo, dokler med dializo ne izginejo. Zaradi odstranitve 70–80 % difelikefalina med dializo se difelikefalin pri teh bolnikih aplicira po vsaki hemodializi. Razpoložljivi podatki o interindividualni variabilnosti pri bolnikih na hemodializi, ki prejema 0,5 mikrograma/kg difelikefalina, kažejo, da lahko variabilnost AUC preseže 30 %.

Porazdelitev

Vezava difelikefalina na plazemske beljakovine je nizka do zmerna (24–32 %) in okvara ledvic nanjo ne vpliva. Povprečni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja se je gibal od 145 do 189 ml/kg pri zdravih osebah in od 214 do 301 ml/kg pri bolnikih na hemodializi z zmernim do hudim srbenjem. Penetracija difelikefalina v centralni živčni sistem je omejena (pod mejo kvantifikacije), kot kažejo fizikalno-kemijski podatki, *in-vitro* podatki in podatki pri živalih.

Izločanje

Pri zdravih osebah je primarna pot izločanja difelikefalina preko ledvic, kar predstavlja približno 81 % odmerka, ki se izloči z urinom, v primerjavi z 11 % odmerka, ki se izloči z blatom. Tako pri zdravih prostovoljcih kot pri preiskovancih na hemodializi je večino odmerka, izločenega v urin in blato, sestavljala nespremenjen difelikefalin z manjšimi količinami domnevnih presnovkov, pri čemer nobeden ni presegal 2,5 %. Povprečni skupni očistek je bil od 54 do 71 ml/h/kg in povprečni razpolovni čas od 2 do 3 ure. Nasprotno pa je bilo pri bolnikih na hemodializi izločanje pretežno z blatom, kar v povprečju predstavlja približno 59 % odmerka; približno 19 % je bilo v dializatu; in približno 11 % je bilo najdenih v urinu. V primerjavi z osebami z normalnim delovanjem ledvic se je povprečni skupni očistek zmanjšal, razpolovni čas pa se je povečal za približno 10-krat z razponi od 5,3 do 7,5 ml/h/kg oziroma od 23 do 31 ur.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili

Difelikefalin ni substrat za CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ali CYP3A4, niti inhibitor CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ali CYP3A4/5 in ima minimalen potencial oziroma nima potenciala za indukcijo CYP1A2, CYP2B6 ali CYP3A pri človeku. Prav tako ni inhibitor glukuronidacijskih encimov (UGT1A3, UGT1A9 ali UGT2B7).

Prav tako difelikefalin ni inhibitor BCRP, BSEP, LAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2, OAT1, OAT3, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OCT3, P-glikoproteina, PEPT1 ali PEPT2 in ni substrat za ASBT, BCRP, BSEP, LAT1, MATE1, MATE2-K, MRP2, OAT1, OAT2, OAT3, OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, OCT2, OCT3, OCTN1, OCTN2, OST $\alpha\beta$, P-glikoprotein, PEPT1 ali PEPT2.

Linearnost/nelinearnost

Pokazali so, da je farmakokinetika difelikefalina pri zdravih osebah linearna in sorazmerna z odmerkom (preizkušeno v razponu odmerkov od 1 do 40 in od 1 do 20 mikrogramov/kg v študijah z enkratnim in ponavljajočim se odmerkom). Sorazmernost odmerka v stanju dinamičnega ravnovesja je bila ugotovljena tudi pri bolnikih s kronično ledvično boleznijo na hemodializi, ki so prejeli ponavljajoče odmerke od 0,5 do 2,5 mikrograma/kg, 3-krat na teden, 1 teden. Vendar pa so v drugi študiji opazili sorazmernost odmerka pri odmerkih 0,5 in 1 mikrogram/kg, ne pa tudi pri odmerkih 1,5 mikrograma/kg. Najnižje vrednosti plazemske koncentracije so dosegle stanje dinamičnega ravnovesja pri drugem odmerku in za odmerek 0,5 mikrograma/kg je bilo povprečno razmerje kopičenja 1,144 v eni študiji na podlagi AUC_{0-48h} in 1,33 v drugi študiji na podlagi AUC_{0-44h}, kar kaže, da lahko variabilnost parametrov kopičenja presega 30 %.

Značilnosti pri določenih skupinah subjektov ali bolnikov

Na podlagi razpoložljivih dokazov ni indicacij, da bi dejavniki, kot so starost, spol, etnična pripadnost ali blaga do zmerna okvara jeter, vplivali na farmakokinetiko difelikefalina.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in kancerogenega potenciala ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

Pri podganah plodnost samcev in samic, zgodnji embrionalni ter prenatalni in postnatalni razvoj niso bili prizadeti pri izpostavljenosti, ki je bila do 2000-krat večja od AUC pri človeku. Pri kuncih prenatalni razvoj ni bil niti moten kljub izraziti toksičnosti za mater pri 30-kratni izpostavljenosti od AUC pri človeku.

Difelikefalin pri podganah prehaja skozi posteljico.

Možnost zlorabe in odvisnosti

Študije glede možnost zlorabe in odvisnosti pri podganah kažejo, da difelikefalin verjetno ne predstavlja tveganja za fizično odvisnost ali možnost zlorabe.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

očetna kislina (za uravnavo pH)
natrijev acetat trihidrat (za uravnavo pH)
natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Kapruvia je na voljo v 2-ml stekleni viali za enkratno uporabo (tipa I), z zamaškom iz bromobutilne gume, aluminijasto zaporko in modrim plastičnim pokrovčkom na navoj.

Velikosti pakiranja po 3 in 12 vial, ki vsebujejo 1 ml raztopine za injiciranje.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Samo za enkratno uporabo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France
100–101 Terrasse Boieldieu
Tour Franklin La Défense 8
92042 Paris La Défense Cedex
Francija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/22/1643/001
EU/1/22/1643/002

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET
Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 25. april 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA IZDAJO SERIJE**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE DOBAVE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE ZA DOVOLJENJE ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

Vifor France
100–101 Terrasse Boieldieu
Tour Franklin La Défense 8
92042 Paris La Défense Cedex
Francija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE DOBAVE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE ZA DOVOLJENJE ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Kapruvia 50 mikrogramov/ml raztopina za injiciranje
difelikefalin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 50 mikrogramov difelikefalina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: očetna kislina in natrijev acetat trihidrat (za uravnavo pH), natrijev klorid in voda za injicije.

Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

3 viala po 1 ml

12 vial po 1 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

za intravensko uporabo

Samo za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France
100–101 Terrasse Boieldieu
Tour Franklin La Défense 8
92042 Paris La Défense Cedex
Francija

12. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/22/1643/001 – 3 vial
EU/1/22/1643/002 – 12 vial

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA VIALE

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Kapruvia 50 µg/ml injekcija
difelikefalin
i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

50 µg/ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Kapruvia 50 mikrogramov/ml raztopina za injiciranje difelikefalin

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Kapruvia in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Kapruvia
3. Kako uporabljati zdravilo Kapruvia
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Kapruvia
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Kapruvia in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Kapruvia vsebuje učinkovino difelikefalin. Uporablja se za **zdravljenje srbenja** pri odraslih s kronično ledvično boleznijo, ki potrebujejo dializo za čiščenje krvi.

Kapruvia deluje na tarče v telesu, imenovane kapa-opioidni receptorji, ki sodelujejo pri nadzoru zaznavanja srbenja. S stimulacijo teh receptorjev na živcih in imunskih celicah zunaj možganov zdravilo Kapruvia lajša občutek srbenja, ki ga povzroča kronična ledvična bolezen. Učinkovina difelikefalin ne prehaja skozi krvno-možgansko pregrado (naravno zaščitno pregrado med krvnimi žilami in možgani), kar zmanjšuje tveganje za pojav neželenih učinkov.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Kapruvia

Ne uporabljajte zdravila Kapruvia

- če ste alergični na difelikefalin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Kapruvia se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro, če:

- imate povišano raven kalija v krvi
- imate ali ste imeli šibko srce ali motnje srčnega ritma
- imate zmanjšano delovanje krvno-možganske pregrade (kot je rak v možganih ali centralnem živčnem sistemu, ali bolezen centralnega živčnega sistema, kot je multipla skleroza ali demenca), saj lahko to poveča tveganje za pojav neželenih učinkov
- ste stari 65 let ali več, saj obstaja večja verjetnost, da boste zaradi zdravila zaspani

- jemljete zdravila, ki lahko povečajo tveganje za zaspanost ali omotico, kot so:
 - zdravila, ki upočasnjujejo delovanje možganov, kot so tista, ki pomagajo pri motnjah spanja in tesnobi
 - zdravila za zdravljenje alergij, prehlada, siljenja na bruhanje in/ali bruhanja, ki se imenujejo sedativni antihistaminiki
 - močna protibolečinska zdravila, ki se imenujejo opioidni analgetiki

Če jemljete katero od teh zdravil, se posvetujte z zdravnikom.

Otroci in mladostniki

Zdravilo Kapruvia ni priporočeno za otroke, mlajše od 18 let, saj zdravila pri teh bolnikih niso proučevali.

Druga zdravila in zdravilo Kapruvia

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo.

Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, preden prejmete to zdravilo.

Zdravila Kapruvia pri nosečnicah niso proučevali. Ni znano, ali lahko zdravilo Kapruvia škoduje nerojenemu otroku. Zdravnik se bo z vami pogovoril o tem, ali lahko uporabljate zdravilo Kapruvia med nosečnostjo.

Ni znano, ali difelikefalin prehaja v materino mleko. Če dojite, vam bo zdravnik svetoval, ali naj prenehate dojit ali pa prekinete zdravljenje z zdravilom Kapruvia, pri čemer je treba pretehtati koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja z zdravilom Kapruvia za vas kot mater.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Kapruvia lahko povzroči zaspanost in omotico, kar lahko vpliva na vašo odzivnost. Ne vozite in ne upravljajte s stroji, če je vaša sposobnost odzivanja zmanjšana ali če ne poznate učinka zdravila Kapruvia na vašo sposobnost odzivanja.

Zdravilo Kapruvia vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako uporabljati zdravilo Kapruvia

Zdravnik bo izračunal pravi odmerek zdravila Kapruvia za vas glede na vašo telesno maso. Zdravnik ali medicinska sestra ga bo injiciral v žilo ob koncu vašega dializnega zdravljenja skozi cevko, s katero ste povezani na dializni aparat.

Zdravilo Kapruvia se daje 3-krat na teden. Količina se poveča na 4-krat na teden v primeru četrte dialize. Tudi če so na teden opravljena več kot 4 dializna zdravljenja, ni priporočeno dati več kot 4 odmerke na teden.

Če zdravljenje z dializo ni končano, se bo zdravnik odločil, ali je bolje, da prejmete zdravilo Kapruvia po nedokončanem postopku dialize ali počakate do naslednjega dializnega zdravljenja.

Če izpustite dializno zdravljenje, boste običajni odmerek zdravila Kapruvia dobili pri naslednjem dializnem zdravljenju.

Pričakovano je, da se bo srbenje zmanjšalo po 2–3 tednih zdravljenja z zdravilom Kapruvia.

Bolniki z zmanjšanim delovanjem jeter

Pri bolnikih z blagim ali zmernim zmanjšanim delovanjem jeter prilagajanje odmerka ni potrebno. Zdravilo Kapruvia ni priporočeno za bolnike s hudo zmanjšanim delovanjem jeter, saj zdravila pri teh bolnikih niso proučevali.

Če ste prejeli večji odmerek zdravila Kapruvia, kot bi smeli

To poveča pojav neželenih učinkov, navedenih v poglavju 4. Če menite, da to velja za vas, o tem obvestite svojega zdravnika.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Poročali so o naslednjih neželenih učinkih pri bolnikih, ki so jemali to zdravilo:

Pogosti, pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov:

- omotica
- motnje zaznavanja na koži, kot so mravljinčenje, zbadanje, pekoč občutek ali odrevenelost, zmanjšana občutljivost

Občasni, pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov:

- vrtoglavica
- glavobol
- spremembe duševnega stanja (budnost in jasnost misli), vključno z zmedenostjo
- siljenje na bruhanje, bruhanje
- driska

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Kapruvia

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Kapruvia

- Učinkovina je difelikefalin.
Ena viala vsebuje 50 mikrogramov difelikefalina (v obliki acetata) v 1,0 ml raztopine.
- Druge sestavine zdravila so očetna kislina (za prilagoditev pH), natrijev acetat trihidrat (za uravnavo pH), natrijev klorid, voda za injekcije. Glejte poglavje 2 'Zdravilo Kapruvia vsebuje natrij'.

Izgled zdravila Kapruvia in vsebina pakiranja

Kapruvia je bistra, brezbarvna raztopina brez delcev (pH 4,5). Na voljo je v stekleni viali z gumijastim zamaškom, aluminijasto zaporki in modrim plastičnim pokrovčkom na navoj.

Velikost pakiranja je po 3 in 12 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Vifor Fresenius Medical Care Renal Pharma France
100–101 Terrasse Boieldieu
Tour Franklin La Défense 8
92042 Paris La Défense Cedex
Francija

Proizvajalec

Vifor France
100–101 Terrasse Boieldieu
Tour Franklin La Défense 8
92042 Paris La Défense Cedex
Francija

Za vse informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.