

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lupkynis 7,9 mg lágy kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

7,9 mg voklosporint tartalmaz lágy kapszulánként (voclosporin).

Ismert hatású segédanyagok

21,6 mg etanolt és 28,7 mg szorbitot tartalmaz lágy kapszulánként.
A Lupkynis nyomokban szójalecitint tartalmazhat, lásd 4.4 pont.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Lágy kapszula (kapszula)

Rózsaszín/narancssárga, ovális alakú lágy kapszula, mérete körülbelül 13 mm × 6 mm.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Lupkynis mikofenolát-mofetillel kombinációban aktív fázisban lévő III., IV. vagy V. osztályú (beleértve a vegyes III./V. és IV./V. osztályt is) lupus nephritisben szenvedő (LN) felnőtt betegek kezelésére javallott.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A Lupkynis-kezelést a lupus nephritis diagnosztizálásában és kezelésében jártas szakorvosnak kell elindítania és felügyelnie.

Adagolás

A javasolt dózis 23,7 mg (három 7,9 mg-os lágy kapszula) naponta kétszer.

A Lupkynis-t, amennyire lehetséges, rendszeresen 12 órás időközönként, az egyes dózisok között legalább 8 óra különbséggel javasolt alkalmazni. Dózis kihagyása esetén azt mielőbb, 4 órán belül be kell venni; több mint 4 óra elteltével a következő szokásos dózist az eredetileg tervezett időpontban kell bevenni. A következő dózisból nem szabad kettőt bevenni.

A Lupkynis-t mikofenolát-mofetillel kombinációban kell alkalmazni.

A kezelőorvosoknak értékelniük kell a kezelés hatásosságát legalább a 24 heti időpontban, és megfelelő kockázat/előny elemzést kell végezniük a terápia folytatásáról.

Dózismódosítás az eGFR-érték alapján

A voklosporin-kezelés megkezdése előtt javasolt a becsült glomeruláris filtrációs ráta (eGFR) kiindulási értékének meghatározása, majd ellenőrzése az első hónapban kéthetente, azt követően négyhetente.

Dózismódosítás olyan betegeknél szükséges, akiknek az eGFR-értéke igazoltan (azaz 48 órán belül két, egymást követő mérés alapján) csökkent, és 60 ml/perc/1,73 m² alatt van. Ha az eGFR-érték ≥60 ml/perc/1,73 m² marad, a dózist nem kell módosítani (lásd 1. táblázat).

1. táblázat: Javasolt dózismódosítások az eGFR-érték alapján

Az eGFR-érték igazolt csökkenése a kiindulási értékhez képest¹	Javaslat
≥30%-os csökkenés	A voklosporin alkalmazásának leállítása. A kezelés újrakezdése az eGFR-érték helyreállítását követően, naponta kétszer 7,9 mg (1 kapszula) dózis alkalmazása mellett, és a dózis emelése a vesefunkció alapján a tolerált szintig.
>20% és <30% közötti csökkenés	A voklosporin dózisát naponta kétszer 7,9 mg-mal (1 kapszulával) kell csökkenteni. Két héten belül újra ellenőrizni kell; ha az eGFR-érték csökkenése nem állt helyre, a dózist csökkenteni kell további naponta kétszer 7,9 mg-mal (egy kapszulával).
≤20%-os csökkenés	Az aktuális dózis alkalmazásának folytatása és monitorozása szükséges.

¹ Ha az eGFR-érték ≥60 ml/perc/1,73 m² marad, nincs szükség intézkedésre.

Az eGFR-érték helyreállításának újbóli ellenőrzése javasolt két héten belül azoknál a betegeknél, akiknél csökkenteni kellett a dózist. Azoknál a betegeknél, akiknél az eGFR-érték csökkenése miatt a dózist csökkenteni kellett, fontolóra kell venni a dózis emelését naponta kétszer 7,9 mg-mal minden egyes alkalommal, amikor a mért eGFR-érték a kiindulási érték ≥80%-a; a kezdő dózist nem szabad túllépni.

Egyidejű alkalmazás közepesen erős CYP3A4-inhibitorokkal

A Lupkynis és a közepesen erős citokróm P450 (CYP)3A4-inhibitorok (pl. verapamil, flukonazol, diltiazem) egyidejű alkalmazása esetén a napi dózist reggel 15,8 mg és este 7,9 mg dózissra kell csökkenteni (lásd 4.5 pont).

Májkárosodás

Enyhe és közepesen súlyos (Child–Pugh A, illetve B stádiumú) májkárosodásban szenvedő betegeknél a javasolt kezdő dózis 15,8 mg naponta kétszer. A voklosporin hatását súlyos (Child–Pugh C stádiumú) májkárosodásban szenvedő betegeknél nem vizsgálták, ezért alkalmazása nem javasolt ebben a betegpopulációban (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Vesekárosodás

A vesefunkció gondos monitorozása javasolt (lásd 1. táblázat és 4.4 pont). Korlátozott adat áll rendelkezésre a Lupkynis alkalmazásáról olyan betegeknél, akiknek az eGFR-értéke 30 és <45 ml/perc/1,73 m² között van. A Lupkynis alkalmazása ezeknél a betegeknél – naponta kétszer 23,7 mg kezdő dózissal – csak akkor javasolt, ha a kezelés előnye felülmúlja annak kockázatát. A Lupkynis-t nem vizsgálták súlyos vesekárosodásban (eGFR <30 ml/perc/1,73 m²) szenvedő betegeknél, ezért alkalmazása nem javasolt ezeknél a betegeknél, kivéve, ha a kezelés előnye felülmúlja annak kockázatát. Alkalmazása esetén a javasolt kezdő dózis 15,8 mg naponta kétszer (lásd 5.2 pont).

Idősek

65 évesnél idősebb LN-betegknél való alkalmazásáról korlátozott adat áll rendelkezésre, a 75 évesnél idősebb LN-betegknél való alkalmazásáról pedig nincs adat. A Lupkynis alkalmazása nem javasolt

75 évesnél idősebb betegeknel (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

A Lupkynis biztonságosságát és hatásosságát 5–18 éves gyermekek és serdülők esetében még nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

A Lupkynis alkalmazása 5 év alatti gyermekeknel lupus nephritisben nem releváns.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A lágy kapszulát egészben kell lenyelni, és étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető.

A Lupkynis bevétele grépfrúttal vagy grépfrútlével nem javasolt (lásd 4.5 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

A voklosporin egyidejű alkalmazása erős CYP3A4-inhibitorokkal (pl. ketokonazol, itraconazol, klaritromicin) (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Lymphomák és egyéb malignus betegségek

Az immunszuppresszív szerek fokozzák a lymphomák és egyéb malignus betegségek, különösen a bőrbetegségek kialakulásának kockázatát. Javasolt a betegeknek azt tanácsolni, hogy védekezés nélkül ne vagy csak rövid ideig tegyék ki magukat napfény vagy ultraibolya-sugárzás hatásának.

Súlyos fertőzések

Az immunszuppresszív szerek, köztük a voklosporin hatására fokozódhat a bakteriális, vírusos, gombás és protozoonok okozta fertőzések kialakulásának kockázata, beleértve az esetleg súlyos vagy végzetes opportunist fertőzéseket is (lásd 4.8 pont). A voklosporin-kezelés alatt a betegeket szorosan monitorozni kell a fertőzés esetleges kialakulásának ellenőrzése érdekében. Fertőzés kialakulása esetén a voklosporin-kezelés folytatásának előnyét a további alkalmazás kockázatának figyelembevételével kell értékelni.

Vesetoxicitás

A többi kalcineurin-inhibitorhoz hasonlóan mellékhatásként a vesefunkció akut romlását vagy az eGFR-érték csökkenését észlelték voklosporinnal kezelt betegeknel. A voklosporin-kezelés első négy hetében az eGFR-érték hemodinamikus csökkenéseit figyelték meg (lásd 4.8 pont).

Ezt a dózis módosításával lehet kezelni. Az eGFR-érték rendszeres monitorozása javasolt (lásd 4.2 pont).

Tiszta vörösvértest-aplasia

Tiszta vörösvértest-aplasia (PRCA) eseteiről számoltak be egyéb kalcineurin-inhibitorral kezelt betegeknel. Mindegyik betegnel fennálltak a PRCA kockázati tényezői, mint például parvovírus B19-fertőzés, primer betegség vagy a PRCA-val kapcsolatos egyidejű kezelések. Nem tisztázott a kalcineurin-inhibitorok okozta PRCA kialakulásának mechanizmusa. PRCA diagnosztizálása esetén fontolóra kell venni a Lupkynis-kezelés leállítását.

Hyperkalaemia

Esetlegesen súlyossá váló és kezelést igénylő hyperkalaemiáról számoltak be kalcineurin-inhibitorok, köztük a voklosporin alkalmazásakor (lásd 4.8 pont). Hyperkalaemiát okozó gyógyszerek (pl. káliummegtakarító diuretikumok, angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) inhibitorok, angiotenzin-receptor-blokkolók (ARB-k)) egyidejű alkalmazása következtében fokozódhat a hyperkalaemia kialakulásának kockázata. A kezelés ideje alatt javasolt a betegek szérumkáliumszintjének rendszeres ellenőrzése.

Hypertensio

A voklosporin hypertensio kialakulását vagy súlyosbodását okozhatja (lásd 4.8 pont). A beteg vérnyomását ellenőrizni kell a voklosporin alkalmazásának elkezdése után kéthetente az első hónapban, utána klinikailag indokolt esetekben. A vérnyomás klinikai szempontból jelentős emelkedése esetén a 2. táblázatban megadott javaslatoknak megfelelően kell eljárni.

2. táblázat: Javaslatok a hypertensio kezelésére

Vérnyomás	Javaslat
Szisztolés vérnyomás >130 és ≤165 Hgmm és diasztolés vérnyomás >80 és ≤105 Hgmm	Antihipertenzív terápia indítható/módosítható.
Vérnyomás >165/105 Hgmm hypertensio tüneteivel	A voklosporin alkalmazását le kell állítani, és antihipertenzív terápiát kell indítani/módosítani.

QT-szakasz megnyúlása

A QT-szakasz klinikailag jelentős megnyúlását idézheti elő a voklosporin egyidejű alkalmazása olyan egyéb gyógyszerekkel, amelyekről ismert, hogy megnyújtják a QTc-szakaszt. Bizonyos körülmények hatására fokozódhat a *torsade de pointes* kialakulásának és/vagy a halálózásnak a kockázata olyan gyógyszerek alkalmazásának következtében, amelyek megnyújtják a QTc-szakaszt, beleértve a bradycardiát, hypokalaemiát vagy hypomagnesaemiát, a QTc-szakaszt megnyújtó egyéb gyógyszerek egyidejű alkalmazását, valamint a veseszűtött QT-szakasz-megnyúlás meglétét.

Neurotoxicitás

Az immunszuppresszív szerekkel, köztük voklosporinnal kezelt betegeknél fokozott a neurotoxicitás kialakulásának kockázata (lásd 4.8 pont). A betegeket monitorozni kell a neurológiai tünetek, köztük a görcsrohamok, tremor, vagy posterior reverzibilis encephalopathia szindrómára (PRES) utaló jelek és tünetek kialakulásának vagy súlyosbodásának ellenőrzése érdekében, és ezek jelentkezése esetén fontolóra kell venni a voklosporin dózisának csökkentését vagy alkalmazásának leállítását.

Májkárosodás

A voklosporint nem vizsgálták súlyos (Child–Pugh C stádiumú) májkárosodásban szenvedő betegeknél, ezért alkalmazása ebben a betegpopulációban nem javasolt.

Védőoltások

Az immunszuppresszív szerek hatással lehetnek a védőoltásokra adott válaszra, ezért előfordulhat, hogy a voklosporin-kezelés ideje alatt beadott védőoltás kevésbé hatásos. Élő attenuált vakcinák adása kerülendő.

Egyidejű alkalmazás egyéb gyógyszerekkel

Nem javasolt a voklosporin egyidejű alkalmazása közepesen erős vagy erős CYP3A4-induktorokkal

(lásd 4.5 pont).

A ciklofoszfamiddal kombinációban alkalmazott voklosporin biztonságosságát és hatásosságát még nem állapították meg.

Segédanyagok

Etanol

Ez a készítmény 21,6 mg alkoholt (etanolt) tartalmaz lágy kapszulánként. Ennek megfelelően a Lupkynis 23,7 mg-os dózisa 64,8 mg etanolt tartalmaz. A készítmény 23,7 mg-os dózisában található alkoholmennyiség kevesebb mint 2 ml sörnek vagy 1 ml bornak felel meg. A készítményben található kis mennyiségű alkohol semmilyen észlelhető hatást nem okoz.

Szorbit

Ez a gyógyszer 28,7 mg szorbitot tartalmaz lágy kapszulánként. Az egyidejűleg alkalmazott szorbit (vagy fruktóz) tartalmú készítmények vagy a szorbit (vagy fruktóz) táplálékkal történő bevitelének additív hatását figyelembe kell venni. A szájon át alkalmazott gyógyszer szorbittartalma befolyásolhatja az egyidejűleg alkalmazott egyéb, szájon át alkalmazandó gyógyszerek biohasznosulását.

Szójalecitin (a gyártási folyamatból származó lehetséges maradék anyag)

Ez a gyógyszer nyomokban szójalecitint tartalmazhat. Azok a betegek, akiknél anafilaxiás reakció lépett fel szójjával vagy földimogyoróval szemben, nem szedhetik ezt a gyógyszert.

4.5 Gyógyszerköölcsönhatások és egyéb interakciók

A voklosporint a CYP3A4 metabolizálja, és a voklosporin a P-glikoprotein (P-gp) és a szerves anion-transzporter polipeptid (OATP)1B1 és az OATP1B3 inhibitora.

Egyéb gyógyszerek lehetséges hatásai a voklosporin expozíciójára

A voklosporint a CYP3A4 metabolizálja. A CYP3A4-et ismerten gátló vagy indukáló gyógyszerek, illetve gyógynövénykészítmények egyidejű alkalmazása hatással lehet a voklosporin metabolizmusára, ezáltal megemelhethi vagy csökkentheti a voklosporin szintjét a vérben.

CYP3A4-inhibitorok

Az erős CYP3A4-gátló ketokonazol jelenlétében a voklosporin expozíciója 18,6-szer magasabb volt az önmagában alkalmazott voklosporinhoz képest. A voklosporin egyidejű alkalmazása erős CYP3A4-inhibitorokkal (pl. ketokonazol, itraconazol, klaritromicin) ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

A közepesen erős CYP3A4-gátló verapamil jelenlétében a voklosporin expozíciója 2,71-szor magasabb volt az önmagában alkalmazott voklosporinhoz képest. A voklosporin és a közepesen erős CYP3A4-inhibitorok (pl. verapamil, flukonazol, eritromicin, diltiazem, grépfrút és grépfrútlé, lásd 4.2 pont) egyidejű alkalmazásakor a voklosporin dózisát reggel 15,8 mg-ra és este 7,9 mg-ra kell csökkenteni.

Enyhe CYP3A4-inhibitorok növelhetik a voklosporin expozícióját, de *in vivo* vizsgálatot erre vonatkozóan nem végeztek. Dózismódosítás nem szükséges voklosporin és enyhe CYP3A4-inhibitorok egyidejű alkalmazásakor, de enyhe CYP3A4-inhibitorral végzett kezelés megkezdése előtt javasolt az eGFR-érték monitorozása.

CYP3A4-induktorok

Az erős CYP3A4-induktor rifampicin jelenlétében (600 mg naponta egyszer 10 egymást követő napon) a voklosporin expozíciója 87%-kal, maximális koncentrációja (C_{max}) pedig 68%-kal alacsonyabb volt az önmagában alkalmazott voklosporinhoz képest. Közepesen erős CYP3A4-induktorok több dózisának egyidejű alkalmazásakor szintén várható a voklosporin expozíciójának klinikailag jelentős csökkenése.

Erős és közepesen erős CYP3A4-induktorok (pl. karbamazepin, fenobarbitál, rifampicin, közönséges orbáncfű, efavirenz) egyidejű adagolása voklosporinnal nem javasolt (lásd 4.4 pont). Enyhe CYP3A4-induktorok hatására szintén csökkenhet a voklosporin expozíciója, esetleg a hatása is, de ennek klinikai jelentősége nem ismert.

A voklosporin lehetséges hatása egyéb gyógyszerek expozíciójára

P-gp-szubsztrátok

A voklosporin a P-glikoprotein (P-gp) inhibitora. Voklosporin és digoxin több dózisának egyidejű alkalmazásakor a digoxin $C_{\max}$ -értéke 1,51-szorosára és görbe alatti területe (AUC) 1,25-szorosára emelkedett. Elővigyázatosan kell eljárni a voklosporin és érzékeny P-gp-szubsztrátok, különösen a szűk terápiás indexű szubsztrátok (pl. digoxin, dabigatrán-etexilát, fexofenadin) együttes alkalmazása esetén, a betegeket monitorozni kell a vonatkozó alkalmazási előírásnak megfelelően.

OATP1B1-/OATP1B3-szubsztrátok

A voklosporin az OATP1B1 és az OATP1B3 transzporterek inhibitora. Egy klinikai vizsgálatban a szimvasztatin egyetlen, 40 mg-os dózisának az alkalmazása napi kétszer alkalmazott 23,7 mg voklosporinnal az aktív metabolit szimvasztatinsav (egy érzékeny OATP1B1/OATP1B3-szubsztrát) $C_{\max}$ - és AUC-értékét 3,1-szeresére, illetve 1,8-szeresére növelte. Ugyanabban a vizsgálatban a szimvasztatin anyavegyület (amely egy BCRP-szubsztrát is) expozíciója az AUC esetében nem változott, míg a $C_{\max}$ értéke 1,6-szeresére nőtt, ami feltételezhetően az intestinales BCRP és a voklosporin kölcsönhatásának tulajdonítható. OATP1B1-/OATP1B3-szubsztrátok (pl. szimvasztatin, atorvasztatin, pravasztatin, rozuvasztatin) és voklosporin egyidejű alkalmazásakor a betegeket monitorozni kell a nemkívánatos események, például a myopathia és a rhabdomyolysis előfordulása miatt.

BCRP-szubsztrátok

A voklosporin *in vitro* gátolja az emlőrák-rezisztencia-proteint (BCRP). Az intestinales BCRP klinikailag jelentős gátlása nem zárható ki, és a voklosporin hatására *in vivo* emelkedhet ezeknek a szubsztrátoknak a koncentrációja. Ha voklosporinnal egyidejűleg alkalmazzák, a BCRP-szubsztrátok alkalmazását monitorozni kell abban az esetben, ha a koncentráció kismértékű változása súlyos toxicitáshoz vezethet (pl. rozuvasztatin).

MMF

A voklosporin és a mikofenolát-mofetil (MMF) együttes adása nem fejtett ki klinikailag jelentős hatást a mikofenolsav (MPA) vérben mért koncentrációjára.

CYP3A4-szubsztrátok

A voklosporin többszöri *per os* alkalmazása (0,4 mg/ttkg naponta kétszer) nem befolyásolta klinikailag jelentős mértékben az érzékeny CYP3A4-szubsztrát, a midazolám farmakokinetikáját.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

A voklosporin terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nincs vagy korlátozott mennyiségű adat (kevesebb mint 300 terhesség kimenetele) áll rendelkezésre. Állatkísérletek során reprodukív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

A Lupkynis alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

Szoptatás

Egy vizsgálatban, melyben 12 szoptató vizsgálati alany vett részt, a teljes mértékben anyatejjel táplált csecsemő tápcsatornájába jutó voklosporin legmagasabb becsült dózisa az anya testtömeghez igazított dózisének 1,4%-a volt (lásd 5.2 pont). A voklosporin újszülöttre/csecsemőre gyakorolt hatása nem ismert.

A Lupkynis alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést, illetve tartózkodnak a kezeléstől – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, valamint a terápia előnyét az anya szempontjából.

Termékenység

A voklosporin humán termékenységre gyakorolt hatásáról nincsenek adatok. Állatkísérletek során a voklosporinnal összefüggő változásokat figyelték meg a hím reprodukciós traktusban (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Lupkynis nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A voklosporin alkalmazásával összefüggésben a leggyakrabban jelentett mellékhatás a csökkent eGFR-érték (26,2%) és a hipertensio (19,1%).

A voklosporin alkalmazásával összefüggésben a leggyakrabban jelentett súlyos mellékhatás a fertőzések kialakulása (10,1%), az akut vesekárosodás (3%) és a hipertensio (1,9%) volt.

A voklosporin-kezelés első 4 hetében gyakran jelentkezik az eGFR-érték hemodinamikus csökkenése, ami később stabilizálódik a kezelés folytatásának ellenére is (lásd 4.4 pont).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A 3. táblázat tartalmazza azoknak a mellékhatásoknak az összefoglalását, amelyeket két placebokontrollos klinikai vizsgálatban és/vagy a forgalomba hozatal utáni alkalmazás során a voklosporin javasolt dóziséval 1 éves medián időtartamig kezelt LN-es betegeknél fordultak elő.

Az összes mellékhatás szervrendszer (SOC) és gyakoriság szerint van felsorolva: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

3. táblázat: Mellékhatások

Szervrendszer	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem ismert
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	felső légúti fertőzés ¹	pneumonia influenza herpes zoster gastroenteritis húgyúti fertőzés	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	anaemia		
Immunrendszeri betegségek és tünetek			túlérzékenység
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		hyperkalaemia csökkent étvágy	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	fejfájás	görcsroham tremor	
Érbetegségek és tünetek	hypertensio ²		
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	köhögés		
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	hasmenés abdominalis fájdalom ³	nausea fogíny hyperplasia ⁴ dyspepsia szájnyálkahártya-fekély	
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		alopecia hypertrichosis ⁵	
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	csökkent glomeruláris filtrációs ráta ^{6,7}	akut vesebetegség ⁶ akut vesekárosodás ⁶	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		kimerültség	

¹ Magában foglalja a következő preferált kifejezéseket (PT-eket): vírusos felső légúti fertőzés és bakteriális felső légúti fertőzés

² Magában foglalja a következő PT-eket: magas vérnyomás, magas diasztolés vérnyomás, diasztolés hypertensio

³ Magában foglalja a következő PT-eket: fájdalom a has felső részében, abdominalis diszkomfortérzés

⁴ Magában foglalja a következő PT-eket: gingivitis, gingivalis vérzés, gingiva hypertrophia, gingiva duzzanata

⁵ Magában foglalja a következő PT-eket: hypertrichosis, hirsutismus

⁶ Magában foglalja a következő PT-t: vesekárosodás

⁷ Magában foglalja a következő PT-t: emelkedett kreatininszint

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Fertőzések

A fertőzések összesített előfordulási gyakorisága 62,2% volt a voklosporin-csoportban, illetve 54,9% a placebocsoportban. A voklosporinnal kezelt betegek legalább 5%-ánál és a placebóval kezelt betegek képest legalább 1%-kal gyakrabban előforduló mellékhatások a következők voltak: húgyúti fertőzés, vírusos felső légúti fertőzés, herpes zoster és gastroenteritis. A voklosporinnal kezelt betegek 10,1%-ánál, valamint a placebóval kezelt betegek 10,2%-ánál a leggyakrabban a következő súlyos fertőzések léptek fel: pneumonia (voklosporin 4,1%, placebo 3,8%), gastroenteritis (voklosporin 1,5%, placebo 0,4%) és húgyúti fertőzés (voklosporin 1,1%, placebo 0,4%). Súlyos opportunist fertőzések a voklosporinnal

kezelt betegek 1,1%-ánál, illetve a placebóval kezelték 0,8%-ánál fordultak elő. Végzetes kimenetelű fertőzések a voklosporinnal kezelt betegek 0,7%-ánál, illetve a placebóval kezelték 0,8%-ánál alakultak ki (lásd 4.4 pont).

Vesetoxicitás

Vesetoxicitásra utaló mellékhatások, amelyek $\geq 1\%$ -kal nagyobb gyakorisággal fordultak elő a voklosporinnal, mint a placebóval: csökkent eGFR-érték (26,2% vs. 9,4%), vesekárosodás (5,6% vs. 2,6%), akut vesekárosodás (3,4% vs. 0,8%) és hyperkalaemia (1,9% vs. 0,8%). Súlyos mellékhatásokról a voklosporinnal kezelt betegek 5,2%-ánál, illetve a placebóval kezelték 3,4%-ánál számoltak be.

A dózismódosításhoz (a dózis csökkentéséhez vagy a kezelés átmeneti felfüggesztéséhez) vezető leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: csökkent eGFR-érték (voklosporin 23,6%, placebo 6,8%), vesekárosodás (voklosporin 3,0%, placebo 0,8%) és akut vesekárosodás (voklosporin 0,7%, placebo 0). A gyógyszer alkalmazásának végleges leállításához vezető leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: az eGFR-érték csökkenése (voklosporin 3,7%, placebo 1,9%) és vesekárosodás (voklosporin 1,9%, placebo 1,5%). Azoknál a voklosporinnal kezelt betegeknél, akiknél az eGFR-érték $\geq 20\%$ -kal csökkent, az annak helyreállításáig eltelt medián idő 49 nap volt. Hasonlóképpen, azoknál a betegeknél, akiknél az eGFR-érték $\geq 30\%$ -kal csökkent, az annak helyreállításáig eltelt medián idő 102 nap volt a voklosporin-kezelés mellett.

Hypertensio

Hypertenzióról a voklosporinnal kezelt betegek 19,1%-ánál, illetve a placebóval kezelték 8,6%-ánál számoltak be. A hypertensio előfordulási gyakorisága a voklosporin-kezelés első 4 hetében volt a legmagasabb, utána csökkent. A hypertensio súlyos volt a voklosporinnal kezelt betegek 1,1%-ánál, illetve a placebóval kezelték 0,8%-ánál. Súlyos hypertensio a voklosporinnal kezelt betegek 1,9%-ánál, illetve a placebóval kezelték 0,4%-ánál fordult elő.

Tartós expozíció (36 hónapig terjedően)

A kezelés folytatása (12–36 hónap) során jelentkező mellékhatások jellege összhangban volt azzal, amit a kezelés első évében megfigyeltek, azonban a mellékhatások túlnyomó többségének előfordulási gyakorisága kisebb volt a későbbi években. A fertőzések összesített előfordulási gyakorisága 49,1% volt a voklosporin-csoportban, illetve 43,0% a placebocsoportban. A voklosporinnal kezelt betegek legalább 5%-ánál és a placebóval kezeltékhez képest legalább 1%-kal gyakrabban előforduló mellékhatások a következők voltak: húgyúti fertőzés, felső légúti fertőzés, vírusos felső légúti fertőzés és gastroenteritis. A voklosporinnal kezelt betegek 6,9%-ánál, valamint a placebóval kezelték 8,0%-ánál a leggyakrabban a következő súlyos fertőzések fordultak elő: koronavírus-fertőzés (voklosporin 1,7%, placebo 5,0%) és vírusos pneumonia (voklosporin 1,7%, placebo 0%). A placebóhoz képest a voklosporinnal kezelt betegeknél gyakrabban fordultak elő vesetoxicitásra utaló mellékhatások: csökkent eGFR-érték (10,3% vs. 5,0%) és vesekárosodás (3,4% vs. 2,0%). Hypertenzióról a voklosporinnal kezelt betegek 8,6%-ánál, illetve a placebóval kezelték 7,0%-ánál számoltak be.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

A voklosporin alkalmazásával összefüggésben véletlen túladagolás eseteiről számoltak be, amelyek tünetei tremor és tachycardia voltak. Egészséges önkéntesek részvételével végzett interakciós vizsgálatban a ketokonazol és voklosporin együttes adása után a voklosporin expozíciójának 18,6-szeres emelkedését és a szérumkreatinin szintjének növekedését, a szérummagnézium szintjének csökkenését, valamint a vérnyomás emelkedését figyelték meg. Más kalcineurin-inhibitorok túladagolása a következő tüneteket okozta (de ezeket nem észlelték a voklosporin esetében): fejfájás,

hányinger és hányás, fertőzések, urticaria, lethargia, az elektrolitszintek változása, valamint a vérkarbamid és a glutamát-piruvát-transzamináz értékének emelkedése.

A voklosporin-terápiának nincs specifikus antidotuma. Túladagolás esetén általános szupportív intézkedéseket és tüneti kezelést kell alkalmazni, beleértve a voklosporin-kezelés átmeneti leállítását, valamint a vérkarbamid, a szérumkreatinin, az eGFR és a glutamát-piruvát-transzamináz szintjének mérését.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Immunszuppresszív szerek, calcineurin-gátlók, ATC-kód: L04AD03

Hatásmechanizmus

A voklosporin calcineurin-gátló immunszuppresszív szer, amely dózisfüggően gátolja a calcineurint legfeljebb 1,0 mg/ttkg maximális dóziséig. A limfociták aktiválásának következtében emelkedik a kalcium intracelluláris koncentrációja. A calcineurin kalcium-/kalmodulin-dependens foszfatáz, amelynek aktiválódása szükséges a T-sejtekben a limfokinek termelődésének és proliferációjának előidézéséhez. Az immunszuppresszív aktivitás a limfociták proliferációjának gátlásával, a T-sejtekben citokinek termelődésével, valamint a T-sejt-aktivációs felületi antigének expressziójával jár.

Farmakodinámiás hatások

Cardialis elektrofiziológia

Randomizált, placebo- és aktívkontrollos (400 mg moxifloxacinnal), párhuzamos elrendezésű, egy dózisos vizsgálatban a voklosporin dózisfüggő QT-megnyújtó hatását mutatták ki 0,5 mg/ttkg és 4,5 mg/ttkg közötti dózistartományban (a terápiás expozíció legfeljebb 9-szeres lefedettsége). A megfigyelt dózisfüggő QT-megnyújtó hatás mellett a maximális QTc-megnyúlásig eltelt idő 4 és 6 óra között volt az adagolás után, a különböző dózisszintek mindegyikénél. 0,5 mg/ttkg voklosporin adása után a placebóval korrigált QTcF-változások maximális átlaga 6,4 ezredmásodperc, 1,5 mg/ttkg-nál 17,5 ezredmásodperc, 3,0 mg/ttkg esetén 25,7 ezredmásodperc és 4,5 mg/ttkg-nál 34,6 ezredmásodperc volt.

Egy másik randomizált, placebokontrollos, keresztezett vizsgálatban 31 egészséges vizsgálati alanynál az átlagértékek nagymértékű emelkedéseinek (azaz >20 ezredmásodperces) hiányát figyelték meg 7 napon keresztül naponta kétszer adott 0,3 mg/ttkg, 0,5 mg/ttkg és 1,5 mg/ttkg voklosporin (a terápiás expozíció körülbelül 6-szoros lefedettsége) mellett. Az egy dózisos és több dózisos vizsgálatokban megfigyelt QT-megnyújtó hatás mechanizmusa nem ismert.

A naponta kétszer 23,7 mg vagy 39,5 mg voklosporinnal kezelt LN-betegeknél kapott adatok alapján a kiinduláshoz képest bekövetkezett, placebóval korrigált QTcF-változás regressziós elemzése minimális negatív meredekséget ($-0,065344$ ezredmásodperc/ng/ml) mutatott, ami statisztikailag nem tért el a 0 meredekségtől ($p = 0,1042$).

Klinikai hatásosság és biztonságosság

A voklosporin biztonságosságát és hatásosságát két placebokontrollos klinikai vizsgálatban (AURORA 1 és AURA-LV) vizsgálták III. vagy IV. osztályú (önmagában vagy V. osztályúval kombinációban) vagy tisztán V. osztályú LN-ben szenvedő betegeknél. Minden beteg háttérkezelésként MMF-et (2 g/nap) és kortikoszteroidokat (legfeljebb összesen 1 g intravénás [iv.] metilprednizolont az 1. és 2. napon, majd *per os* kortikoszteroidokat 25 mg/nap [vagy 20 mg/nap <45 kg testtömeg esetén]) kapott kezdő dózisban, amelyet fokozatosan 2,5 mg/napra csökkentettek a 16. hétig.

Az AURORA 1 vizsgálatot teljesítő betegek részt vehettek a 2 éves folytatólagos vizsgálatban (AURORA 2).

III. fázisú AURORA 1 vizsgálat

A III. fázisú prospektív, randomizált, kettős vak AURORA 1 vizsgálatban a voklosporin naponta kétszer 23,7 mg-os (0,37 mg/ttkg dózisonak megfelelő) dózisát (n = 179) hasonlították össze placebóval (n = 178) 52 hetes kezelési időszak alatt. Demográfiai jellemzőik alapján a vizsgálatban részt vevő betegek megoszlása megfelelően kiegyensúlyozott volt a két kezelési kar között. Az átlagéletkor 33 év (tartomány: 18–72 év) volt, a betegek többsége pedig nő (87,7%), akiknek 81,8%-a volt fogamzóképes.

A vizsgálati betegpopuláció nagy része fehér bőrű (36,1%) vagy ázsiai (30,5%) volt, míg körülbelül egyharmada hispán vagy latin-amerikai származású. Az átlagos testtömegük 66,5 kg volt (tartomány: 36–142 kg). A szisztémás lupus erythematosus (SLE) diagnózisa óta eltelt idő mediánja 5,0 év, az LN diagnózisa óta eltelt idő 2,0 év volt.

Az AURORA 1 vizsgálatban való részvétel előtt a betegek többsége (98%) kezelést kapott LN-re, körülbelül 55%-uk szedett mikofenolát-mofetil (MMF) a szűrés időpontjában. Nagyon alacsony volt azoknak a betegeknek az aránya (2%), akik korábban semmilyen kezelést nem kaptak LN-re.

Az elsődleges végpontot képező renális választ a voklosporin-karon több beteg érte el, mint a placebokaron (4. táblázat).

4. táblázat: AURORA 1 – A fő hatásossági végpontok összefoglalása

	Voklosporin (n = 179) n (%)	Placebo (n = 178) n (%)	Esélyhánya- dos vs. placebo (95%-os CI)	p-érték
Renális válasz az 52. héten	73 (40,8)	40 (22,5)	2,65 (1,64; 4,27)	<0,001
Renális válasz az 24. héten	58 (32,4)	35 (19,7)	2,23 (1,34; 3,72)	= 0,002
Részleges renális válasz* a 24. héten	126 (70,4)	89 (50,0)	2,43 (1,56; 3,79)	<0,001
Részleges renális válasz* az 52. héten	125 (69,8)	92 (51,7)	2,26 (1,45; 3,51)	<0,001

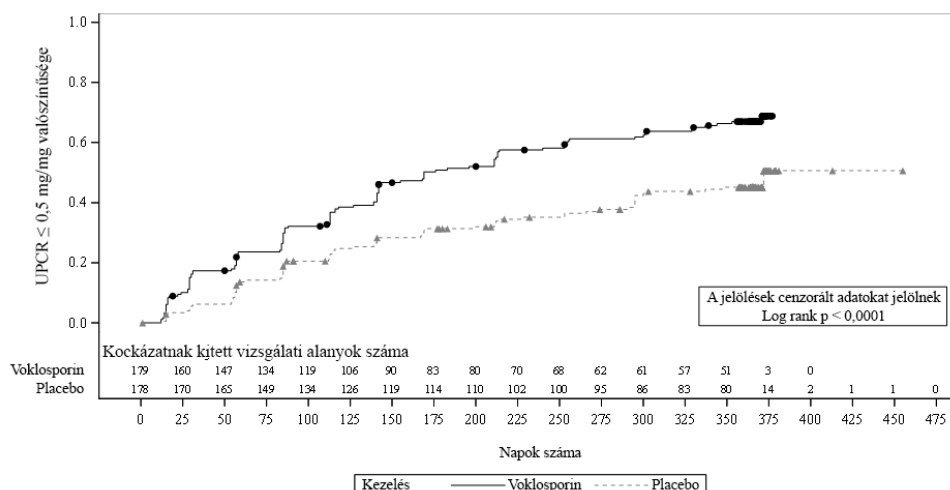
*A meghatározás szerint részleges renális válasz az UPCR-érték 50%-os változása.
Megjegyzések: CI = konfidenciaintervallum; UPCR = vizeletfehérje/kreatinin arány

Azoknak a betegeknek az összesített aránya, akik elérték az elsődleges végpont vonatkozásában vizsgált mindegyik komponenst a voklosporin- vs. placebokaron az 52. héten:

- vizeletfehérje/kreatinin arány (UPCR) $\leq 0,5$ mg/mg: 45,3% vs. 23,0%
- normál, stabil vesefunkció (a meghatározás szerint: eGFR ≥ 60 ml/perc/1,73 m² vagy nem volt igazolt >20%-os csökkenés az eGFR-értékben a kiinduláshoz képest): 82,1% vs. 75,8%
- alacsony dózisú szteroidok tartós alkalmazása mellett (legfeljebb 10 mg ≥ 3 egymást követő napon vagy összesen ≥ 7 napig a 44–52. héten): 87,2% vs. 85,4%
- és nem kapott sürgősségi gyógyszert LN-re: 91,1% vs. 86,5%

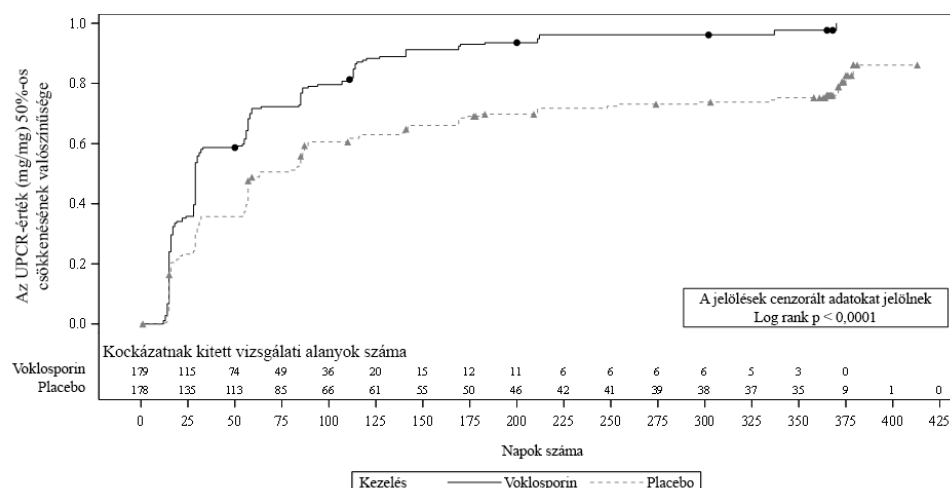
A placebokarral összehasonlítva a voklosporin-karon több beteg érte el az UPCR $\leq 0,5$ mg/mg értéket (64,8% vs. 43,8%), és az UPCR $\leq 0,5$ mg/mg eléréséig eltelt idő jelentősen rövidebb volt a voklosporin-kezelés esetében (medián idő: 169 nap vs. 372 nap a placebokezelés esetében; hazard arány (HR): 2,02; 95%-os CI: 1,51; 2,70; p <0,001).

1. ábra: Kaplan–Meier-görbe: az UPCR $\leq 0,5$ mg/mg értékéig eltelt idő (napok száma)



Az UPCR-érték 50%-os csökkenéséig eltelt idő jelentősen rövidebb volt a voklosporin-karon, mint a placebokaron (HR: 2,05; 95%-os CI: 1,62; 2,60; $p < 0,001$). Az UPCR-érték 50%-os csökkenéséig eltelt medián idő 29 nap volt a voklosporin vs. 63 nap a placebo esetében (2. ábra).

2. ábra: Kaplan–Meier-görbe: az UPCR-érték kiinduláshoz viszonyított 50%-os csökkenéséig eltelt idő (napok száma)



Az AURORA 1 vizsgálatban a betegek több mint 80%-ánál csökkent a *per os* kortikoszteroid dózisa $\leq 2,5$ mg/nap szintre a 24. hétig, és ezt a dózist a betegek 75%-ánál fenntartották az 52. héten.

III. fázisú AURORA 2 vizsgálat

A folytatódó AURORA 2 vizsgálatban a voklosporin hosszú távú biztonságosságát és hatásosságát értékelték azoknál a betegeknél, akik befejezték a kezelést az AURORA 1 vizsgálatban. A betegek ugyanazt a voklosporin- ($n = 116$) vagy placebokezelést ($n = 100$) és dózist kapták tovább, mint az AURORA 1 vizsgálat végén, még legfeljebb 2 évig. A betegek több mint 85%-a fejezte be a vizsgálatot (voklosporin: 87,1%; placebo 85,0%); a voklosporinnal kezelt betegek 79,3%-a, illetve a placebóval kezelt betegek 73%-a még mindig kapta a vizsgálati kezelést a vizsgálat végén.

A voklosporin-csoportban 33% (59/179), míg a placebocsoportban 22% (39/178) (ITT, AURORA 1), valamint a voklosporin-csoportban 51% (59/116), a placebocsoportban pedig 39% (39/100) (ITT, AURORA 2) volt azoknak a betegeknél az aránya, akiknél renális választ figyeltek meg a 36. hónapban.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál halasztást engedélyez a Lupkynis vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően LN-ben (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

Per os adagolást követően (23,7 mg voklosporin naponta kétszer) a maximális teljes vérkoncentráció (C_{max}) eléréséhez szükséges medián idő 1,5 óra (tartomány: 0,75–2 óra). Naponta kétszeri adagolással a voklosporin 6 nap alatt éri el az egyensúlyi állapotot, és körülbelül a 2-szeresére akkumulálódik az egyszeri adagolással összehasonlítva. Egyensúlyi állapotban a voklosporin átlagos C_{max} -értéke teljes vérben 120 ng/ml (32% CV) és az adagolás előtti mélysintje 15,0 ng/ml (49% CV) volt. *In vitro* adatok alapján nem egyértelmű, hogy a voklosporin az efflux-transzporter P-gp vagy BCRP szubsztrátja-e, de a P-gp-/BCRP-inhibitoroknak várhatóan nem lesz klinikailag releváns hatása.

A voklosporin étkezéssel történő bevétele során csökkent a felszívódás aránya és mértéke egyaránt. A voklosporin C_{max} -értéke 53%-kal és AUC-értéke 25%-kal csökkent, amikor magas zsírtartalmú étellel egyidejűleg alkalmazták, valamint 29%-kal, illetve 15%-kal, amikor alacsony zsírtartalmú étellel. Ezeket a változásokat nem tartották klinikai szempontból lényegesnek. Ezért a voklosporin étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető.

Eloszlás

A voklosporin 97%-ban kötődik humán plazmafehérjékhez. A voklosporin nagymértékben szétoszlik a vörösvértestekben, a teljes vér és a plazma közötti eloszlása pedig a koncentrációtól és a hőmérséklettel függ. Betegeken végzett populációs farmakokinetikai elemzés alapján a látszólagos eloszlási térfogata (V_{ss}/F) 2154 l.

Biotranszformáció

A voklosporin nagymértékben metabolizálódik, túlnyomórészt a CYP3A4 enzim révén, aminek eredményeként oxidatív metabolitok keletkeznek. A vérkeringésben a fő alkotóelem a voklosporin [^{14}C]-voklosporin egyetlen dózisének alkalmazása után. Humán teljes vérben egyetlen jelentős metabolitot figyeltek meg, amely a teljes expozíció 16,7%-át tette ki. A fő metabolit várhatóan nem játszik szerepet a voklosporin farmakológiai aktivitásában, mivel limfocitaproliferációs teszt alapján kb. 8-szor gyengébb, és az expozíciója is alacsonyabb, mint a voklosporiné.

Elimináció

Naponta kétszer 23,7 mg voklosporin alkalmazása után az egyensúlyi állapotban mért látszólagos clearance (CL_{ss}/F) átlaga 63,6 l/óra (37,5% CV). Egyensúlyi állapotban a terminális felezési idő ($t_{1/2}$) átlaga körülbelül 30 óra (tartomány: 24,9–36,5 óra).

70 mg [^{14}C]-voklosporin egyetlen *per os* alkalmazása után a radioaktivitás 94,8%-a volt kimutatható az adagolást követő 168 órán belül: 92,7%-a a székletben (5%-a változatlan voklosporin formájában), illetve 2,1%-a a vizeletben (0,25%-a változatlan voklosporin formájában).

Linearitás/nem-linearitás

Egészséges önkénteseknél a dózis és az expozíció közötti nem-linearitást figyeltek meg a vizsgált dózistartomány (0,25–1,5 mg/ttkg naponta kétszer) alsó határánál, aminek viszonylag csekély hatása volt a farmakokinetikára. A dózisarányossági faktor minden esetben 1,5-nél alacsonyabb volt. Ezt a nem-linearitást nem észlelték az LN-es betegeknél vizsgált dózistartomány esetében.

Farmakokinetika különleges betegcsoportoknál

Vesekárosodás

Klinikai vizsgálatokban a vesefunkciót az eGFR-érték alapján monitorozták, és a dózisokat előre meghatározott dózismódosítási protokoll szerint módosították. A vizsgálatba bevont LN-es betegeknél a kiindulási eGFR-érték >45 ml/perc/1,73 m² volt. A dózismódosításokat az 1. táblázatban megadott ajánlások alapján kell elvégezni.

Vesekárosodást tanulmányozó vizsgálatban a voklosporin egyszeri és többszöri dózisének adása után a C_{max}- és AUC-értékek hasonlóak voltak azoknál az önkénteseknél, akiknek enyhe (kreatinin-clearance (CL_{Cr}) 60 ml/perc és 89 ml/perc között a Cockcroft–Gault-képlet alapján) vagy közepesen súlyos (CL_{Cr} 30 ml/perc és 59 ml/perc között) vesekárosodása volt, a normál vesefunkciójú önkéntesekhez képest (CL_{Cr} ≥ 90 ml/perc). Súlyos vesekárosodásban szenvedő (CL_{Cr} <30 ml/perc) önkénteseknél a voklosporin egyetlen dózisének alkalmazása után a C_{max}-érték 1,5-szeresével és az AUC-érték 1,7-szeresével emelkedett. Nem ismert, hogy a voklosporin farmakokinetikájára milyen hatást fejt ki a végstádiumú vesebetegség (ESRD) hemodializált vagy nem hemodializált betegeknél (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

Májkárosodást tanulmányozó vizsgálatban összehasonlították a voklosporin szisztémás expozícióját enyhe vagy közepesen súlyos (Child–Pugh A, illetve B stádiumú) májkárosodásban szenvedő betegek és normál májfunkciójú, egészséges kontrollalanyok között. Az enyhe és közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél a voklosporin C_{max}-értéke 1,5-szeresével és AUC_{0–48}-értéke körülbelül 2-szeresével emelkedett (lásd 4.2 pont). A voklosporint nem vizsgálták súlyos (Child–Pugh C stádiumú) májkárosodásban szenvedő betegek körében, ezért az alkalmazása ezeknél a betegeknél nem ajánlott (lásd 4.4 pont).

Életkor, nem, rassz és testtömeg

Az életkor, a nem, a rassz és a testtömeg hatásait felmérő populációs farmakokinetikai elemzés alapján ezek a kovariánsok semmilyen klinikailag jelentős hatást nem gyakoroltak a voklosporin expozíciójára.

Szoptatás

Egyszeri 23,7 mg voklosporin-dózist követően szoptató önkénteseknél (lásd 4.6 pont) 48 óra alatt átlagosan 0,00472 mg voklosporin választódott ki az anyatejbe, amelynek 80%-a 12 órán belül kiválasztódott. Az adatok azt mutatták, hogy a voklosporin anyatej/anyai vér expozíció aránya 0,42 és 0,95 között volt. 200 ml/ttkg/nap anyatejbevitel esetén a csecsemő tápcsatornájába jutó voklosporin legmagasabb relatív dózisa az anya testtömeghez igazított dózisének 1,4%-a volt.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Azok a mellékhatások, amelyeket bár a klinikai vizsgálatokban nem észleltek, de az állatkísérletekben a humán klinikai expozíciós szintekhez hasonló expozíciós szinteknél jelentkeztek, és amelyek klinikai jelentőséggel bírhatnak, a következők voltak:

Ismételt dózissal állatkísérletekben a neurohisztológiai vizsgálatok gliosist és perivascularis infiltrátumokat mutattak ki az agyban és a gerincvelőben patkányoknál, de kutyáknál és majmoknál nem. Ezeket az eltéréseket nem figyelték meg a gyógyszer expozíciója (AUC) alapján a javasolt maximális humán dózissal (MRHD) (naponta kétszer 23,7 mg voklosporin) körülbelül 0,3-szer nagyobb dózisok alkalmazásakor.

Cynomolgus majmokon végzett, 39 hetes *per os* toxikológiai vizsgálatban malignus lymphomák alakultak ki 150 mg/ttkg/nap dózis alkalmazása mellett (ami hím és nőstény állatoknál a gyógyszer expozíciója (AUC) alapján körülbelül 4-szer, illetve 7-szer nagyobb, mint az MRHD). Ennél a dózissal majmokban nagyfokú immunszuppressziót tapasztaltak a 80%-ot meghaladó maximális kalcineurin-gátlási szintek (E_{max}) alapján. A megfigyelhető mellékhatást még nem okozó dózisszint (no-observed-adverse-effect level, NOAEL) 75 mg/ttkg/nap volt (a gyógyszer expozíciója (AUC) alapján az MRHD körülbelül 4-szerese hím és nőstény állatoknál).

Hagyományos genotoxicitási vizsgálatokban a voklosporin nem mutatott mutagén vagy genotoxikus hatásokat.

Szájon át adott voklosporinnal egereken végzett, 2 évig tartó karcinogenitási vizsgálatban malignus lymphoma megnövekedett incidenciáját figyelték meg a legnagyobb vizsgált dózis mellett (30 mg/ttkg/nap; a gyógyszer expozíciója (AUC) alapján az MRHD körülbelül 7,5-szerese). Ez az eredmény a voklosporin okozta immunszuppresszió következménye. A NOAEL 10 mg/ttkg/nap volt (a gyógyszer expozíciója (AUC) alapján az MRHD körülbelül 1-szerese).

Patkányokon végzett fertilitási vizsgálatban, amelyben voklosporin és cisz izomere 50:50 arányú keverékét alkalmazták, a hímivarszervek, köztük a cauda epididymis, a mellékherék, az ondóhólyag, a prosztata és a herék tömegének csökkenését észlelték 25 mg/ttkg/nap dózis mellett. Amikor ezeket észlelték, a NOAEL 10 mg/ttkg/nap volt (a gyógyszer expozíciója (AUC) alapján az MRHD körülbelül 5-szöröse). Nem érte hatás a párzási és termékenységi paramétereket, a spermiumok motilitását, számát és sűrűségét, a 14 naponkénti oestrusfázisokat, valamint a császármetszési paramétereket. A prosztata és a herék tömegének csökkenését figyelték meg a 13 hetes és 26 hetes, ismételt dózisú toxicitási vizsgálatokban is, amelyeket a voklosporin és cisz izomere 50:50 arányú, szájon át adott keverékét 25 mg/ttkg/nap és 10 mg/ttkg/nap dózisaival, azaz a gyógyszer expozíciója (AUC) alapján az MRHD-nél 18-szor, illetve 7-szer nagyobb adagokkal végeztek. A 26 hetes, ismételt dózisú vizsgálatban ezeknek a hatásoknak a megfigyelésekor a NOAEL 2,5 mg/ttkg/nap volt (a gyógyszer expozíciója (AUC) alapján az MRHD körülbelül 1-szerese).

Embrionális-magzati fejlődési vizsgálatokat végeztek a voklosporin és cisz izomere 50:50 arányú keverékével patkányokon és nyulakon, illetve a voklosporinnal nyulakon. Embrionális-magzati toxicitást csak azoknál a dózisoknál észleltek, amelyek maternális toxicitást okoztak (a gyógyszer expozíciója (AUC) alapján az MRHD körülbelül 15-szörösét, illetve 1-szeresét kitevő dózisoknál patkányokban, illetve nyulakban). A maternális toxikus hatások közé tartozott a testtömeg változása és/vagy az emlőmirigyek duzzanata, míg a magzatot érő toxikus hatások a testtömeg enyhe csökkenésében és az ehhez kapcsolódó vázrendszerfejlődési eltérésekben nyilvánultak meg. A vizsgálatok során malformatív hatásokat nem észleltek. A NOAEL 10 mg/ttkg/nap volt patkányokban, illetve 1 mg/ttkg/nap nyulakban (a gyógyszer expozíciója (AUC) alapján az MRHD körülbelül 7-szerese patkányokban, illetve 0,01-szorosa nyulakban).

Patkányokon végzett pre- és postnatalis fejlődési vizsgálatokban a 25 mg/ttkg/nap dózisban (a gyógyszer expozíciója (AUC) alapján az MRHD körülbelül 17-szerese) adott voklosporin és cisz izomere 50:50 arányú keveréke maternális toxicitást, nevezetesen az ellés késését (dystociát) okozta, aminek következtében csökkent az újszülött utódok teljes számának, valamint az életben maradt utódok almonkénti számának átlaga. A csökkent testtömeg-gyarapodás alapján ez a dózis maternális toxicitást okozott. Semmilyen mellékhatást nem figyeltek meg az anyaállatoknál és utódaiknál az MRHD körülbelül háromszoros vagy annál kisebb dózisainál (az anyaállatoknál szájon át adott, a gyógyszer expozíciója (AUC) alapján 10 mg/ttkg/nap NOAEL dózissal). Nem érte semmilyen hatás a hím és nőstény utódok viselkedési és fizikai fejlődését, illetve szaporodási képességét. Az ellést és az utódok életben maradását nem befolyásoló dózis 10 mg/ttkg/nap volt.

Laktáló patkányokban [¹⁴C]-voklosporin orális alkalmazása után a gyógyszerből származó radioaktivitás rövid idő alatt szétoszlott az anyatejben. Ha a gyógyszer bejut az állati anyatejbe, akkor valószínűleg bejut a humán anyatejbe is.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Kapszula tartalma

etanol
E-vitamin (E307) polietilén-glikol-szukcinát (tokoferszolán)
poliszorbát 40
közepesen hosszú láncú trigliceridek

Kapszulahéj

zselatin
szorbit
glicerín
tisztított víz
titán-dioxid (E171)
vörös vas-oxid (E172)
sárga vas-oxid (E172)

Technológiai segédanyag

szójalecitin

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év

6.4 Különleges tárolási előírások

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti buboréksomagolásban tárolandó.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Lágy kapszulák hidegen formázott, hővel egymáshoz hegesztett laminált hátlappal és zárófoliával ellátott alumínium buboréksomagolásban. Minden buboréksomagolás 18 lágy kapszulát tartalmaz. 180 vagy 576 lágy kapszula dobozonként.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

Hollandia

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/22/1678/001 (180 lágy kapszula)

EU/1/22/1678/002 (576 lágy kapszula)

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2022. szeptember 15.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ(K)**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ(K)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lupkynis 7,9 mg lágy kapszula
voklosporin

2. HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

7,9 mg voklosporint tartalmaz lágy kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Alkoholt (etanolt) és szorbitot tartalmaz, és nyomokban szójalecitint tartalmazhat.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Lágy kapszula
180 lágy kapszula
576 lágy kapszula

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Szájon át történő alkalmazásra.
A kapszulát egészben kell lenyelni.
Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.
A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti buboréksomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/22/1678/001 (180 lágy kapszula)
EU/1/22/1678/002 (576 lágy kapszula)

13. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

lupkynis 7,9 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A BUBORÉKCSOMAGOLÁSON VAGY A FÓLIACSÍKON MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

BUBORÉKCSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Lupkynis 7,9 mg kapszula
voclosporin

2. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE

Otsuka

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

Lot

5. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Lupkynis 7,9 mg lágy kapszula

voklosporin (voclosporin)

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Lupkynis és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Lupkynis szedése előtt
3. Hogyan kell szedni a Lupkynis-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Lupkynis-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Lupkynis és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Lupkynis a voklosporin nevű hatóanyagot tartalmazza. 18. életévüket betöltött, lupusz okozta vesegyulladásban (lupusz nefritisz) szenvedő felnőttek kezelésére alkalmazzák.

A Lupkynis hatóanyaga az úgynevezett kalcineurin-gátlók gyógyszercsoportjába tartozik, amellyel szabályozható a szervezet által adott immunválasz (immunszuppresszív szerek). Lupusz esetén a szervezet természetes védekező rendszere (immunrendszer) tévesen megtámadja az Ön szervezetét, beleértve a veséket is (lupusz nefritisz). Az immunrendszer által adott válasz mérséklésével a gyógyszer csökkenti a vesegyulladást, valamint enyhíti a tüneteket, így a lábszár, a boka vagy a lábfeje duzzanatát, a magas vérnyomást és a fáradtságot, valamint javítja a veseműködést.

2. Tudnivalók a Lupkynis szedése előtt

Ne szedje a Lupkynis-t

- ha allergiás a voklosporinra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha egyéb gyógyszereket szed, például ketokonazol-tartalmú tablettát (amelyet a Cushing-szindróma, azaz a szervezetben a túlzott kortizoltermelődés kezelésére alkalmaznak), itrakonazol vagy klaritromicint (amelyeket bizonyos gombás és bakteriális fertőzések kezelésére alkalmaznak).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Lupkynis szedése előtt beszéljen orvosával vagy gyógyszerészével, ha a következők bármelyike igaz Önre:

- ha a vesebetegsége rosszabbodik, lehet, hogy módosítani kell ennek a gyógyszernek az adagját.

- Kezelőorvosa rendszeresen ellenőrizni fogja az Ön veseműködését.
- ha Önnél fennáll az úgynevezett tiszta vörösvértest aplázia (PRCA), egy ritka betegség, amelyben a csontvelő nem termel elegendő vörösvértestet. Az ilyen kockázatok közé tartozik a korábbi parvovírus B19 fertőzés, vagy más múltbeli kezelések, amelyek PRCA-t okozhatnak.
- ha a vérnyomása magas vagy megemelkedik. Kezelőorvosa az első hónapban kéthetente, utána rendszeresen ellenőrizni fogja az Ön vérnyomását. A kezelőorvos vérnyomáscsökkentő gyógyszert adhat Önnek, vagy megkérheti Önt arra, hogy hagyja abba ennek a gyógyszernek a szedését.
- ez a gyógyszer fokozhatja bizonyos idegrendszeri tünetek kockázatát, például fejfájás, remegés, látásváltozás, görcsrohamok, zavartság, egy vagy több végtag gyengesége. Ha Ön ezeknek a tüneteknek a jelentkezését vagy a meglévő tünetek súlyosbodását tapasztalja, kezelőorvosa fontolóra veheti a gyógyszer alkalmazásának leállítását vagy adagjának csökkentését (lásd 4. pont).
- ha Ön védőoltás beadatását tervezi, vagy ha védőoltást kapott az előző 30 napon belül. Ez a gyógyszer hatással lehet a védőoltásra adott válaszra, ezért előfordulhat, hogy az ezzel a gyógyszerrel végzett kezelés ideje alatt beadott védőoltás kevésbé lesz hatásos.
- ha Önnek korábban hirtelen jelentkező, életveszélyes allergiás reakciói (anafilaxiás reakciók) voltak szójára vagy földimogyoróra, akkor ne szedje ezt a gyógyszert.

Ennek a gyógyszernek a hatására megemelkedhet a kálium szintje az Ön vérében, ami súlyos lehet és kezelést igényelhet. Kezelőorvosa rendszeres időközönként ellenőrizni fogja az Ön káliumszintjét a kezelés ideje alatt.

Ezt a gyógyszert nem vizsgálták súlyos májproblémákkal küzdő betegeknél, ezért alkalmazása ilyen betegeknél nem javasolt.

Ez a gyógyszer befolyásolhatja a szív elektromos aktivitását (a QT-szakasz megnyúlása). Ennek következtében súlyos szívritmuszavar alakulhat ki. Korai tünetei a szédülés és az ájulás.

Napfény és UV-sugárzás

Ez a gyógyszer fokozhatja bizonyos típusú rákbetegségek, különösen a bőrrák kialakulásának kockázatát. Kerülje a napfényt és az ultraibolya-sugárzást, vagy csökkentse annak hatásait megfelelő védelmet biztosító ruházat és magas faktorszámú napfényvédő szer gyakori alkalmazásával.

Fertőzések

Ez a gyógyszer fokozhatja a fertőzések kialakulásának kockázatát, amelyek némelyike súlyos vagy végzetes lehet. Jelentkezzen kezelőorvosánál, ha fertőzés tüneteit tapasztalja, például láza vagy hidegrázása van, vagy fáj a torka. Kezelőorvosa eldönti, hogy Önnek abba kell-e hagynia ennek a gyógyszernek a szedését (lásd 4. pont).

Gyermekek és serdülők

Ne szedje ezt a gyógyszert, ha 18 évesnél fiatalabb, mivel azt még nem vizsgálták ebben a korcsoportban.

Idősek

Ennek a gyógyszernek a szedése nem javasolt, ha Ön 75 évesnél idősebb, mivel azt még nem vizsgálták ebben a korcsoportban.

Egyéb gyógyszerek és a Lupkynis

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Tájékoztassa kezelőorvosát különösen akkor, ha az alábbi gyógyszereket szedi:

- gombás fertőzések kezelésére alkalmazott gyógyszerek, például itrakonazol és flukonazol;
- Cushing-szindróma (a szervezet túlzott kortizoltermelése) kezelésére alkalmazott gyógyszerek, például ketokonazol-tartalmú tabletták;
- magas vérnyomás vagy szívproblémák kezelésére alkalmazott gyógyszerek, például digoxin,

- diltiazem és verapamil;
- a vérrögzépződés megelőzésére alkalmazott gyógyszerek, például dabigatrán-etexilát;
- epilepszia kezelésére alkalmazott gyógyszerek, például karbamazepin és fenobarbitál;
- orbáncfüvet tartalmazó gyógynövénykészítmények enyhe depresszió kezelésére;
- szezonális allergiás orrnyálkahártya-gyulladás tüneteinek enyhítésére alkalmazott gyógyszerek, például fexofenadin;
- baktérium okozta fertőzések kezelésére alkalmazott antibiotikumok, például rifampicin, klaritromicin és eritromicin;
- a koleszterinszintet csökkentő gyógyszerek, például szimvasztatin, atorvasztatin, rozuvasztatin és pravasztatin;
- HIV-fertőzés kezelésére alkalmazott gyógyszerek, például az antiretrovirális efavirenz.

A Lupkynis egyidejű szedése étellel és itallal

Ez a gyógyszer étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető. Ne fogyasszon grépfrútot és grépfrútlevet, amíg ezzel a gyógyszerrel kezelik, mivel azok befolyásolhatják a gyógyszer hatását.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával.

A gyógyszer alkalmazása nem javasolt terhesség alatt és olyan fogamzóképes korú nők esetében, akik nem alkalmaznak fogamzásgátlást.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha szoptat. Ez a gyógyszer átjuthat az anyatejbe, és nem ismert, hogy hatással van-e a csecsemőre. Kezelőorvosa megbeszéli Önnel, hogy a gyógyszer szedését kell-e abbahagynia, amíg szoptat, vagy pedig a szoptatást.

Nincs adat arról, hogy a gyógyszer milyen hatással van az emberi termékenységre.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Lupkynis várhatóan semmilyen hatást nem fejt ki a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre.

A Lupkynis alkoholt tartalmaz

Ez a gyógyszer 21,6 mg alkoholt (etanolt) tartalmaz lágy kapszulánként. A három Lupkynis-kapszulából álló adag 64,8 mg etanolt tartalmaz, ami kevesebb mint 2 ml sörnek vagy 1 ml bornak felel meg. A gyógyszerben lévő kis mennyiségű alkoholnak semmilyen észrevehető hatása nem lesz.

A Lupkynis szorbitot tartalmaz

Ez a gyógyszer 28,7 mg szorbitot tartalmaz kapszulánként.

A Lupkynis szójalecitint tartalmazhat

Ez a gyógyszer nyomokban szójalecitint tartalmazhat. Ha Önnél anafilaxiás reakció lép fel szójjával vagy földimogyoróval szemben, nem szabad szednie ezt a gyógyszert.

3. Hogyan kell szedni a Lupkynis-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

A Lupkynis javasolt adagja három kapszula naponta kétszer, szájon át.

A kapszula étkezés közben vagy attól függetlenül is bevehető, és egészben kell lenyelni.

A napi adagokat mindennap nagyjából ugyanabban az időpontban vegye be úgy, hogy a két adag bevétele között kihagy legalább 8 órát, ideális esetben a 12 órához a lehető legközelebbi időtartamot

(például reggel 8:00 órakor és este 8:00 órakor).

Ezt a gyógyszert egy másik immunszuppresszív szerrel, nevezetesen mikofenolát-mofetillel együtt kell alkalmazni.

Ha az előírtnál több Lupkynis-t vett be

Ha véletlenül túl sok kapszulát vett be, haladéktalanul keresse fel kezelőorvosát vagy a legközelebbi kórház sürgősségi osztályát. A túladagolás tünetei lehetnek: szapora szívverés és remegés (egy vagy több testrész akaratlan reszketése vagy remegése).

Ha elfelejtette bevenni a Lupkynis-t

Ha elfelejt bevenni egy adagot, a lehető leghamarabb, a kihagyásától számított 4 órán belül vegye be. Ha több mint 4 óra eltelt a gyógyszer bevételének szokásos időpontja óta, hagyja ki azt az adagot, és vegye be a következő adagot a szokásos időpontban. Ne vegyen be kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Lupkynis szedését

Kezelőorvosa utasítása nélkül ne hagyja abba a kezelést.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Ez a gyógyszer az alábbi mellékhatásokat okozhatja:

Súlyos mellékhatások

Ha ezek bármelyike jelentkezik, haladéktalanul kérjen orvosi segítséget, mivel kezelőorvosa a gyógyszer szedésének abbahagyását javasolhatja, vagy az adagját csökkentheti.

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

- fertőzés tünetei (például láz, testszerte jelentkező fájdalom, fáradtság, köhögés vagy tüsszögés, hányinger, hányás vagy hasmenés).

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- idegrendszeri vagy agyi problémák újonnan jelentkező tünetei, például görcsrohamok.

Egyéb mellékhatások

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

- felső légúti fertőzés;
- a vörösvértestek számának csökkenése, ami sápadt bőrt, gyengeséget és légszomjat (vérszegénységet) okozhat;
- fejfájás;
- magas vérnyomás;
- köhögés;
- hasmenés;
- hasi fájdalom;
- a veseműködés megváltozása, ami csökkent vizelettermelést, vizeletürítési nehézséget, illetve újonnan kialakuló vagy súlyosbodó láb- és lábfejdagadást okozhat.

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- láz, köhögés, nehéz vagy fájdalmas légzés, zihálás, mellkasi fájdalom légzés közben (a tüdőgyulladás lehetséges tünetei).

- fertőzések, amelyek lehetnek baktérium okozta fertőzések, például húgyúti fertőzések, vagy vírus okozta fertőzések, például övsömör;
- gyomor- és bélgyulladás;
- influenza;
- emelkedett káliumszint vérvizsgálat alapján;
- csökkent étvágy;
- remegés;
- émelygés;
- a fogíny rendellenes megduzzadása, vérzése és/vagy gyulladása;
- fekélyek a szájban
- emésztési zavar;
- hajhullás;
- túlzott és/vagy rendellenes szőrnövekedés a test bármely részén;
- kimerültség.

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- túlérzékenység

Mellékhatások bejelentése

Ha Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található **elérhetőségeken keresztül**. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Lupkynis-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

A dobozon és a buboréksomagoláson feltüntetett lejárati idő („EXP”) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Legfeljebb 25 °C-on tárolandó.

A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti buboréksomagolásban tárolandó.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Lupkynis?

- A készítmény hatóanyaga a voklosporin. A Lupkynis 7,9 mg voklosporint tartalmaz lágy kapszulánként.
- Egyéb összetevők:
Kapszula tartalma: etanol, E-vitamin (E 307), polietilén-glikol-szukcinát (tokoferszolan), poliszorbát 40 és közepesen hosszú láncú trigliceridek.
Kapszulahéj: zselatin, szorbit, glicerin, tisztított víz, titán-dioxid (E 171), vörös vas-oxid (E 172), sárga vas-oxid (E 172).
Technológiai segédanyag: szójalecitin.

Milyen a Lupkynis külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Lupkynis 7,9 mg lágy kapszula rózsaszín/narancssárga, mérete körülbelül 13 mm × 6 mm, buboréksomagolásba csomagolva. 18 lágy kapszula buboréksomagolásban. 180 vagy 576 lágy kapszula dobozonként.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

Otsuka Pharmaceutical S.A
Tel: +34 (0) 93 208 1020

Polska

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

France

Otsuka Pharmaceutical France SAS
Tél: +33 (0) 1 47 08 00 00

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma**Egyéb információforrások**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<https://www.ema.europa.eu>) található. Ugyanitt más, a ritka betegségekre és kezelésükre vonatkozó információt tartalmazó honlapok címei is megtalálhatók.