

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lupkynis 7,9 mg kapsułki, miękkie

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka miękka zawiera 7,9 mg woklosporyny (*Voclosporinum*).

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda kapsułka miękka zawiera 21,6 mg etanolu i 28,7 mg sorbitolu.

Lupkynis może zawierać śladowe ilości lecytyny sojowej, patrz punkt 4.4.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka, miękka (kapsułka)

Miękkie, owalne, różowo-pomarańczowe kapsułki o wymiarach około 13 mm × 6 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Lupkynis jest wskazany w połączeniu z mofetylu mykofenolanem w leczeniu dorosłych pacjentów z czynną nefropatią toczniową (*ang. lupus nephritis*, LN) klasy III, IV lub V (w tym mieszaną klasą III/V i IV/V).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie produktem leczniczym Lupkynis powinien rozpoczynać i nadzorować wykwalifikowany lekarz mający doświadczenie w rozpoznawaniu i leczeniu nefropatii toczniowej.

Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 23,7 mg (trzy kapsułki miękkie 7,9 mg), dwa razy na dobę.

Zaleca się stosowanie produktu leczniczego Lupkynis w sposób konsekwentny, maksymalnie zbliżony do 12-godzinnego schematu dawkowania, przy minimalnym odstępie między każdą dawką wynoszącym 8 godzin. W przypadku pominięcia dawki należy ją jak najszybciej przyjąć w ciągu 4 godzin od pominięcia dawki; po upływie okresu dłuższego niż 4 godziny należy przyjąć następną dawkę o zwykłej porze. Nie należy stosować dawki podwójnej jako następnej dawki.

Lupkynis należy stosować w połączeniu z mofetylu mykofenolanem.

Lekarze powinni oceniać skuteczność leczenia co najmniej co 24 tygodnie i przeprowadzać odpowiednią analizę stosunku ryzyka do korzyści w celu kontynuowania terapii.

Dostosowanie dawki na podstawie wartości eGFR

Zaleca się, aby przed rozpoczęciem leczenia woklosporyną ustalić początkową szacunkową wielkość filtracji kłębuszkowej (ang. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) i przeprowadzać ocenę co dwa tygodnie w pierwszym miesiącu, a następnie co cztery tygodnie.

Dostosowanie dawki jest wymagane w przypadku osób, u których potwierdzono obniżenie eGFR (tj. w dwóch kolejnych ocenach w ciągu 48 godzin) i poniżej 60 mL/min/1,73 m² pc. Jeśli wartość eGFR pozostaje ≥ 60 mL/min/1,73 m² pc., nie jest wymagane żadne dostosowanie dawki (patrz tabela 1).

Tabela 1: Zalecane dostosowanie dawki na podstawie wartości eGFR

Potwierdzone zmniejszenie wartości eGFR od wartości początkowej ¹	Zalecenie
Zmniejszenie o $\geq 30\%$	Przerwać podawanie woklosporyny. Po uzyskaniu poprawy eGFR wznowić leczenie w dawce 7,9 mg (1 kapsułka) dwa razy na dobę i zwiększać zgodnie z tolerancją na podstawie oceny czynności nerek.
Zmniejszenie od $> 20\%$ do $< 30\%$	Zmniejszyć dawkę woklosporyny o 7,9 mg (1 kapsułka) dwa razy na dobę. Powtórzyć test w ciągu dwóch tygodni; jeśli nie nastąpiła poprawa po zmniejszeniu wartości eGFR, zmniejszyć dawkę o dalsze 7,9 mg (jedna kapsułka) dwa razy na dobę.
Zmniejszenie o $\leq 20\%$	Kontynuować leczenie bieżącą dawką i obserwację.

¹ Jeśli wartość eGFR pozostaje ≥ 60 mL/min/1,73 m² pc., nie jest wymagane żadne dostosowanie dawki

Zaleca się, aby w ciągu dwóch tygodni pacjenci wymagający zmniejszenia dawki poddawani byli ponownej ocenie pod kątem poprawy wartości eGFR. W przypadku pacjentów, u których zmniejszono dawkę z powodu zmniejszenia wartości eGFR, należy rozważyć zwiększenie dawki o 7,9 mg dwa razy na dobę w przypadku każdego pomiaru eGFR, który wynosi $\geq 80\%$ wartości początkowej. Nie należy przekraczać dawki początkowej.

Podawanie w skojarzeniu z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4

W przypadku podawania produktu leczniczego Lupkynis w skojarzeniu z umiarkowanymi inhibitorami cytochromu P450 (CYP)3A4 (np. werapamil, flukonazol, diltiazem) dawkę dobową należy zmniejszyć do 15,8 mg rano i 7,9 mg wieczorem (patrz punkt 4.5).

Zaburzenie czynności wątroby

W przypadku pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (odpowiednio klasa A i B w skali Childa i Pugh'a) zalecana dawka początkowa wynosi 15,8 mg dwa razy na dobę. Nie oceniano wpływu woklosporyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa i Pugh'a) i nie zaleca się podawania woklosporyny w tej grupie pacjentów (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Zaburzenie czynności nerek

Zaleca się dokładne monitorowanie czynności nerek (patrz tabela 1 i punkt 4.4). Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Lupkynis u pacjentów z początkową wartością eGFR od 30 do < 45 mL/min/1,73 m² pc. Zaleca się stosowanie produktu Lupkynis u tych pacjentów wyłącznie wtedy, gdy korzyści z leczenia dla pacjenta przewyższają ryzyko i po początkowej dawce 23,7 mg dwa razy na dobę.

Nie badano produktu leczniczego Lupkynis u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR < 30 mL/min/1,73 m² pc.) i produkt leczniczy nie jest zalecany u tych pacjentów, chyba że korzyści z leczenia dla pacjenta przewyższają ryzyko. W przypadku stosowania zalecana dawka początkowa wynosi 15,8 mg dwa razy na dobę (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Dane są ograniczone w przypadku pacjentów z nefropatią toczniową w wieku > 65 lat i nie ma danych w przypadku pacjentów w wieku > 75 lat. Nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Lupkynis u pacjentów w wieku > 75 lat (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Lupkynis u dzieci i młodzieży w wieku od 5 do 18 lat. Nie ma dostępnych danych.

Lupkynis nie jest stosowany u dzieci w wieku poniżej 5 lat w leczeniu nefropatii toczniowej.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Kapsułki miękkie należy połykać w całości. Można je przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku.

Nie zaleca się przyjmowania produktu leczniczego Lupkynis z grejpfrutem lub sokiem grejpfrutowym (patrz punkt 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Podawanie woklosporyny w skojarzeniu z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. ketokonazol, itraakonazol, klarytromycyna) (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Chłoniaki i inne nowotwory złośliwe

Leki immunosupresyjne zwiększają ryzyko rozwoju chłoniaków i innych nowotworów złośliwych, w szczególności skóry. Zaleca się, aby pacjenci unikali lub ograniczali narażenie (bez stosowania odpowiedniej ochrony) na działanie promieni słonecznych i promieni UV.

Ciężkie zakażenia

Leki immunosupresyjne, w tym woklosporyna, mogą zwiększać ryzyko wystąpienia zakażeń bakteryjnych, wirusowych, grzybiczych i zakażeń pierwotniakami, w tym zakażeń oportunistycznych, które mogą być ciężkie lub śmiertelne (patrz punkt 4.8). W trakcie leczenia woklosporyną pacjenci muszą być objęci ścisłą obserwacją pod kątem zakażeń. W przypadku wystąpienia zakażenia należy ocenić korzyści wynikające z dalszego leczenia woklosporyną w stosunku do ryzyka związanego z jej dalszym podawaniem.

Działanie toksyczne na nerki

Podobnie jak w przypadku innych inhibitorów kalcyneuryny, u pacjentów leczonych woklosporyną obserwowano działania niepożądane w postaci ostrego pogorszenia czynności nerek lub zmniejszenia wartości eGFR. W pierwszych czterech tygodniach leczenia woklosporyną obserwowano obniżenie hemodynamiczne w zakresie eGFR (patrz punkt 4.8). Można to kontrolować poprzez dostosowanie dawki. Zaleca się regularne monitorowanie wielkości eGFR (patrz punkt 4.2).

Czysta aplazja czerwonych krwinek

Przypadki czystej aplazji czerwonych krwinek (ang. *pure red cell aplasia*, PRCA) zgłaszano u pacjentów leczonych innym inhibitorem kalcyneuryny. U wszystkich tych pacjentów występowały czynniki ryzyka związane z PRCA, takie jak zakażenie parwowirusem B19, choroba podstawowa lub jednocześnie stosowanie leków związanych z PRCA. Mechanizm PRCA związany z inhibitorami

kalcyneuryny nie został wyjaśniony. W przypadku rozpoznania PRCA należy rozważyć przerwanie podawania produktu leczniczego Lupkynis.

Hiperkaliemia

Hiperkaliemia, która może być ciężka i wymagać leczenia, była zgłaszana w przypadku stosowania inhibitorów kalcyneuryny, w tym woklosporyny (patrz punkt 4.8). Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych związanych z hiperkaliemią (np. leków moczopędnych oszczędzających potas, inhibitorów konwertazy angiotensyny (ang. *angiotensin converting enzyme*, ACE), antagonistów receptorów angiotensyny (ang. *angiotensin receptor blocker*, ARB)) może zwiększać ryzyko wystąpienia hiperkaliemii. Zaleca się okresowe monitorowanie stężenia potasu w surowicy podczas leczenia.

Nadciśnienie tętnicze

Woklosporyna może powodować lub nasilać nadciśnienie tętnicze układowe (patrz punkt 4.8). Ciśnienie krwi powinno być monitorowane co dwa tygodnie przez pierwszy miesiąc po rozpoczęciu podawania woklosporyny i w późniejszym czasie, jeśli klinicznie wskazane. W przypadku podwyższonego ciśnienia krwi o znaczeniu klinicznym należy przestrzegać zaleceń podanych w tabeli 2.

Tabela 2: Zalecenia dotyczące leczenia nadciśnienia tętniczego

Ciśnienie krwi	Zalecenie
Ciśnienie skurczowe > 130 i ≤ 165 mmHg oraz Ciśnienie rozkurczowe > 80 i ≤ 105 mmHg	Można rozpocząć/dostosować leczenie przeciwnadciśnieniowe
Ciśnienie krwi $> 165/105$ mmHg, z objawami nadciśnienia tętniczego	Przerwać podawanie woklosporyny i rozpocząć/dostosować leczenie przeciwnadciśnieniowe

Wydłużenie odstępu QT

Stosowanie woklosporyny w połączeniu z innymi produktami leczniczymi, o których wiadomo, że powodują wydłużenie skorygowanego odstępu QT, może prowadzić do klinicznie istotnego wydłużenia odstępu QT. Niektóre okoliczności mogą zwiększyć ryzyko wystąpienia *torsade de pointes* i (lub) nagłej śmierci w związku ze stosowaniem produktów leczniczych wydłużających skorygowany odstęp QT, w tym bradykardia; hipokaliemia lub hipomagnezemia; jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych wydłużających skorygowany odstęp QT; oraz obecność wady wrodzonej wydłużenia odstępu QT.

Neurotoksyczność

Pacjenci otrzymujący leczenie immunosupresyjne, w tym woklosporynę, są narażeni na zwiększone ryzyko neurotoksyczności (patrz punkt 4.8). Należy monitorować pacjentów pod kątem wystąpienia nowych lub nasilenia dotychczasowych objawów neurologicznych, w tym napadów padaczkowych, drżenia lub objawów sugerujących wystąpienie zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES), a w razie wystąpienia takich objawów należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie stosowania woklosporyny.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie badano stosowania woklosporyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa i Pugh), dlatego nie zaleca się jej stosowania w tej populacji pacjentów.

Szczepienie

Leki immunosupresyjne mogą wpływać na reakcję na szczepienie, a szczepienie podczas leczenia woklosporyną może być mniej skuteczne. Należy unikać stosowania żywych szczepionek atenuowanych.

Stosowanie w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi

Nie zaleca się podawania woklosporyny z lekami umiarkowanie lub silnie indukującymi cytochrom CYP3A4 (patrz punkt 4.5).

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności woklosporyny w skojarzeniu z cyklofosfamidem.

Substancje pomocnicze

Etanol

Ten produkt leczniczy zawiera 21,6 mg alkoholu (etanolu) w każdej kapsułce miękkiej. W związku z tym dawka 23,7 mg produktu leczniczego Lupkynis zawiera 64,8 mg etanolu. Ilość w każdej dawce 23,7 mg tego produktu leczniczego jest równoważna mniej niż 2 ml piwa lub 1 ml wina. Mała ilość alkoholu w tym produkcie leczniczym nie będzie powodowała zauważalnych skutków.

Sorbitol

Ten produkt leczniczy zawiera 28,7 mg sorbitolu w każdej kapsułce miękkiej. Należy wziąć pod uwagę addytywne działanie podawanych jednocześnie produktów zawierających fruktozę (lub sorbitol) oraz pokarmu zawierającego fruktozę (lub sorbitol). Sorbitol zawarty w produkcie leczniczym może wpływać na biodostępność innych, podawanych równocześnie drogą doustną, produktów leczniczych.

Lecytyna sojowa (potencjalne pozostałości z procesu produkcyjnego)

Ten produkt leczniczy może zawierać śladowe ilości lecytyny sojowej. Pacjenci, u których wystąpiły reakcje anafilaktyczne na soję lub orzeszki ziemne, nie mogą stosować tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Woklosporyna jest metabolizowana przez CYP3A4 i jest inhibitorem glikoproteiny P (P-gp) oraz polipeptydu transportującego aniony organiczne (OATP)1B1 i OATP1B3.

Możliwy wpływ innych produktów leczniczych na woklosporynę

Woklosporyna jest metabolizowana przez CYP3A4. Jednoczesne stosowanie produktów leczniczych lub leków ziołowych, o których wiadomo, że hamują lub indukują aktywność cytochromu CYP3A4, może wpływać na metabolizm woklosporyny, a tym samym zwiększać lub zmniejszać stężenie woklosporyny we krwi.

Inhibitory CYP3A4

Narażenie na woklosporynę było 18,6-krotnie większe w obecności ketokonazolu, silnego inhibitora aktywności cytochromu CYP3A4, w porównaniu z narażeniem na woklosporynę podawaną w monoterapii. Podawanie woklosporyny w skojarzeniu z silnymi inhibitorami cytochromu CYP3A4 (np. ketokonazol, itraconazol, klarytromycyna) jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

Narażenie na woklosporynę było 2,71-krotnie większe w obecności werapamilu, umiarkowanego inhibitora aktywności cytochromu CYP3A4, w porównaniu z narażeniem na woklosporynę podawaną w monoterapii. Należy zmniejszyć dawkę do 15,8 mg rano i 7,9 mg wieczorem w przypadku, gdy woklosporyna jest podawana z umiarkowanymi inhibitorami aktywności cytochromu CYP3A4 (np. werapamil, flukonazol, erytromycyna, diltiazem, grejpfrut i sok grejpfrutowy, patrz punkt 4.2).

Łagodne inhibitory aktywności cytochromu CYP3A4 mogą zwiększyć narażenie na działanie

woklosporyny, jednak nie przeprowadzono badania takiego działania *in vivo*. Nie jest wymagane dostosowanie dawki w przypadku stosowania woklosporyny z łagodnymi inhibitorami aktywności cytochromu CYP3A4, niemniej zaleca się dodatkowe monitorowanie wartości eGFR w przypadku rozpoczęcia leczenia łagodnym inhibitorem aktywności cytochromu CYP3A4.

Leki indukujące aktywność cytochromu CYP3A4

Narażenie na działanie woklosporyny było o 87% mniejsze, a maksymalne stężenie (wartość C_{max}) było o 68% mniejsze w obecności ryfampicyny (600 mg raz na dobę przez 10 kolejnych dni), leku silnie indukującego aktywność cytochromu CYP3A4, w porównaniu z narażeniem na woklosporynę podawaną w monoterapii. Oczekuje się również, że podawanie w skojarzeniu wielu dawek leków umiarkowanie indukujących aktywność cytochromu CYP3A4, spowoduje istotne klinicznie zmniejszenie narażenia na woklosporynę.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania z woklosporyną leków silnie i umiarkowanie indukujących aktywność cytochromu CYP3A4 (np. karbamazepina, fenobarbital, ryfampicyna, ziele dziurawca, efawirenz) (patrz punkt 4.4). Leki łagodnie indukujące aktywność cytochromu CYP3A4 mogą również powodować zmniejszenie narażenia i potencjalnie zmniejszać działanie, ale znaczenie kliniczne nie jest znane.

Możliwy wpływ woklosporyny na inne produkty lecznicze

Substraty glikoproteiny P

Woklosporyna jest inhibitorem glikoproteiny P (P-gp). Jednoczesne podawanie woklosporyny z wielokrotnymi dawkami digoksyny zwiększało wartość C_{max} digoksyny i pole powierzchni pod krzywą (AUC) odpowiednio 1,51-krotnie i 1,25-krotnie. Należy zachować ostrożność w przypadku podawania woklosporyny w skojarzeniu z wrażliwymi substratami P-gp, szczególnie tymi o wąskim indeksie terapeutycznym (np. digoksyna, eteksylan dabigatranu, feksofenadyna), w przypadku których pacjenci powinni być odpowiednio monitorowani, jak podano w dokumentacji rejestracyjnej odpowiednich produktów.

Substraty OATP1B1/OATP1B3

Woklosporyna jest inhibitorem transporterów OATP1B1 i OATP1B3. W jednym badaniu klinicznym podawanie pojedynczej dawki 40 mg symwastatyny w skojarzeniu z 23,7 mg woklosporyny dwa razy na dobę zwiększało maksymalne stężenie (wartość C_{max}) i pole powierzchni pod krzywą (AUC) aktywnego metabolitu – kwasu symwastatyny (wrażliwego substratu OATP1B1/OATP1B3) odpowiednio 3,1-krotnie i 1,8-krotnie. W tym samym badaniu narażenie na działanie leku macierzystego – symwastatyny (która jest również substratem białka oporności raka piersi (ang. *breast cancer resistance protein*, BCRP)) nie uległo zmianie pod względem AUC, podczas gdy jej C_{max} zwiększyło się 1,6-krotnie, co potencjalnie można przypisać interakcji między BCRP w jelitach a woklosporyną. Pacjentów należy monitorować pod kątem zdarzeń niepożądanych, takich jak miopatia i rabdomioliza, gdy substraty OATP1B1/OATP1B3 (np. symwastatyna, atorwastatyna, prawastatyna, rozuwastatyna) stosowane są jednocześnie z woklosporyną.

Substraty BCRP

Woklosporyna hamuje białko oporności raka piersi (BCRP) *in vitro*. Nie można wykluczyć istotnego klinicznie hamowania BCRP jelit i woklosporyna może zwiększyć stężenie tych substratów *in vivo*. W przypadku jednoczesnego stosowania z woklosporyną należy monitorować stosowanie substratów BCRP, w przypadku których niewielkie zmiany stężenia mogą prowadzić do poważnej toksyczności (np. rozuwastatyna).

MMF

Podawanie woklosporyny w skojarzeniu z mofetylu mykofenolanem (ang. *mycophenolate mofetil*, MMF) nie miało klinicznie istotnego wpływu na stężenie kwasu mykofenolowego (ang. *mycophenolic acid*, MPA) we krwi.

Substraty CYP3A4

Wielokrotne podanie doustne woklosporyny (0,4 mg/kg dwa razy na dobę) nie miało klinicznie

istotnego wpływu na farmakokinetykę midazolamu, który jest wrażliwym substratem CYP3A4.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane (mniej niż 300 kobiet w ciąży) dotyczące stosowania woklosporyny u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Produkt Lupkynis nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

W badaniu z udziałem 12 uczestniczek karmiących piersią najwyższa szacowana dawka woklosporyny przyjęta przez niemowlę karmione wyłącznie piersią wynosiła 1,4% dawki dostosowanej do masy ciała matki (patrz punkt 5.2). Wpływ woklosporyny na organizm noworodków/dzieci jest nieznany.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie produktu Lupkynis biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak jest danych dotyczących wpływu woklosporyny na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach zaobserwowano zmiany związane z woklosporyną w męskim układzie rozrodczym (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt Lupkynis nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszane działania niepożądane podczas stosowania woklosporyny to zmniejszenie wartości eGFR (26,2%) i nadciśnienie (19,1%).

Najczęściej zgłaszanymi ciężkimi działaniami niepożądanymi podczas stosowania woklosporyny były zakażenia (10,1%), ostre uszkodzenie nerek (3%) i nadciśnienie tętnicze (1,9%).

W pierwszych 4 tygodniach leczenia woklosporyną często występuje hemodynamiczne zmniejszenie wartości eGFR, które następnie ulega stabilizacji, nawet jeśli leczenie jest kontynuowane (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 3 podsumowano działania niepożądane, które wystąpiły u pacjentów z nefropatią toczniową otrzymujących zalecaną dawkę woklosporyny przy średnim czasie trwania leczenia wynoszącym 1 rok, uczestniczących w dwóch badaniach klinicznych prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo i/lub stosowania leku po wprowadzeniu do obrotu.

Wszystkie działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$)

do < 1/100), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do < 1/1 000), bardzo rzadko (< 1/10 000) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 3: Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Nieznana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia górnych dróg oddechowych ¹	Zapalenie płuc Grypa Półpasiec Nieżyt żołądka i jelit Zakażenia dróg moczowych	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość		
Zaburzenia układu immunologicznego			Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hiperkaliemia Zmniejszone łaknienie	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Drgawki Drżenie	
Zaburzenia naczyniowe	Nadciśnienie tętnicze ²		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Kaszel		
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka Ból brzucha ³	Nudności Rozrost dziąseł ⁴ Niestrawność Owrzodzenia jamy ustnej	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Łysienie Nadmierne owłosienie ⁵	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zmniejszenie wielkości filtracji kłębuszkowej ^{6,7}	Ostra choroba nerek ⁶ Ostre uszkodzenie nerek ⁶	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Zmęczenie	

¹ Obejmuje następujące preferowane terminy (ang. *Preferred Terms*, PTs): wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych i bakteryjne zakażenie górnych dróg oddechowych

² obejmuje następujące PTs: podwyższone ciśnienie tętnicze krwi, podwyższone ciśnienie rozkurczowe krwi, nadciśnienie rozkurczowe

³ obejmuje następujące PTs: ból w nadbrzuszu, dyskomfort w jamie brzusznej

⁴ obejmuje następujące PTs: zapalenie dziąseł, krwawienie dziąseł, przerost dziąseł, obrzęk dziąseł

⁵ obejmuje następujące PTs: nadmierne owłosienie, hirsutyzm

⁶ obejmuje PT zaburzenie nerek

⁷ obejmuje PT podwyższone stężenie kreatyniny we krwi

Omówienie wybranych działań niepożądanych

Zakażenia

Ogólna częstość występowania zakażeń wynosiła 62,2% w grupie otrzymującej woklosporynę i 54,9%

w grupie otrzymującej placebo. Zakażenia występujące u co najmniej 5% pacjentów otrzymujących woklosporynę i występujące co najmniej o 1% częściej niż u pacjentów przyjmujących placebo to zakażenia dróg moczowych, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych, półpasiec i zapalenie żołądka i jelit. Poważne zakażenia wystąpiły u 10,1% pacjentów otrzymujących woklosporynę i 10,2% pacjentów otrzymujących placebo; najczęstszym przypadkiem było zapalenie płuc (4,1% w grupie otrzymującej woklosporynę, 3,8% w grupie otrzymującej placebo), zapalenie żołądka i jelit (1,5% w grupie otrzymującej woklosporynę, 0,4% w grupie otrzymującej placebo) i zakażenie dróg moczowych (1,1% w grupie otrzymującej woklosporynę, 0,4% w grupie otrzymującej placebo). Poważne zakażenia oportunistyczne wystąpiły u 1,1% pacjentów otrzymujących woklosporynę i 0,8% pacjentów otrzymujących placebo. U 0,7% pacjentów przyjmujących woklosporynę oraz u 0,8% pacjentów otrzymujących placebo (patrz punkt 4.4) wystąpiły zakażenia zakończone zgonem.

Działanie toksyczne na nerki

Działania niepożądane sugerujące toksyczność nerek, które występowały z częstością $\geq 1\%$ większą w grupie otrzymującej woklosporynę w porównaniu do placebo, obejmowały zmniejszenie wartości eGFR (26,2% w porównaniu do 9,4%), zaburzenia czynności nerek (5,6% w porównaniu do 2,6%), ostre uszkodzenie nerek (3,4% w porównaniu do 0,8%) i hiperkaliemię (1,9% w porównaniu do 0,8%). Ciężkie działania niepożądane obserwowano u 5,2% pacjentów otrzymujących woklosporynę i u 3,4% pacjentów otrzymujących placebo.

Najczęstsze działania niepożądane prowadzące do zmiany dawki (zmniejszenie dawki lub tymczasowe przerwanie leczenia) obejmowały zmniejszenie wartości eGFR (23,6% w grupie otrzymującej woklosporynę, 6,8% w grupie otrzymującej placebo), zaburzenia czynności nerek (3,0% w grupie otrzymującej woklosporynę, 0,8% placebo) i ostre uszkodzenie nerek (0,7% w grupie otrzymującej woklosporynę, 0% w grupie otrzymującej placebo). Najczęstsze działania niepożądane prowadzące do trwałego przerwania podawania produktu leczniczego to zmniejszenie wartości eGFR (3,7% w grupie otrzymującej woklosporynę, 1,9% w grupie placebo) i zaburzenia czynności nerek (1,9% w grupie otrzymującej woklosporynę, 1,5% w grupie placebo). W następstwie zmniejszenia wartości eGFR mediana czasu do uzyskania poprawy wynosiła 49 dni w grupie otrzymującej woklosporynę przy zmniejszeniu wartości eGFR o $\geq 20\%$. Podobnie w przypadku pacjentów ze zmniejszeniem wartości eGFR o $\geq 30\%$ mediana czasu do uzyskania poprawy wynosiła 102 dni w grupie otrzymującej woklosporynę.

Nadciśnienie tętnicze

Nadciśnienie tętnicze odnotowano u 19,1% pacjentów otrzymujących woklosporynę i u 8,6% pacjentów otrzymujących placebo. Częstość występowania nadciśnienia była największa w pierwszych 4 tygodniach leczenia woklosporyną, a następnie uległa zmniejszeniu. Nadciśnienie tętnicze było ciężkie u 1,1% pacjentów otrzymujących woklosporynę i 0,8% pacjentów otrzymujących placebo. Poważne nadciśnienie wystąpiło u 1,9% pacjentów otrzymujących woklosporynę i 0,4% pacjentów otrzymujących placebo.

Przedłużone narażenie (do 36 miesięcy)

Profil działań niepożądanych w przypadku kontynuacji leczenia (od 12 do 36 miesięcy) był zgodny z profilem obserwowanym w pierwszym roku leczenia; jednak w kolejnych latach odnotowano mniej przypadków wystąpienia większości zdarzeń niepożądanych. Ogólna częstość występowania zakażeń wynosiła 49,1% w grupie otrzymującej woklosporynę i 43,0% w grupie otrzymującej placebo. Zakażenia występujące u co najmniej 5% pacjentów przyjmujących woklosporynę i występujące co najmniej o 1% częściej niż u pacjentów przyjmujących placebo obejmowały zakażenie dróg moczowych, zakażenie górnych dróg oddechowych, wirusowe zakażenie górnych dróg oddechowych i zapalenie żołądka i jelit. Poważne zakażenia wystąpiły u 6,9% pacjentów przyjmujących woklosporynę i u 8,0% pacjentów przyjmujących placebo; najczęściej występowały zakażenia koronawirusem (u 1,7% pacjentów przyjmujących woklosporynę, u 5,0% pacjentów przyjmujących placebo) i wirusowe zapalenie płuc (u 1,7% pacjentów przyjmujących woklosporynę, u 0% pacjentów przyjmujących placebo). Działania niepożądane sugerujące toksyczność nerek, które wystąpiły z większą częstością w grupie otrzymującej woklosporynę w porównaniu do grupy placebo, obejmowały zmniejszenie wartości eGFR (10,3% w porównaniu do 5,0%) i zaburzenia czynności nerek (3,4% w porównaniu do 2,0%). Nadciśnienie tętnicze odnotowano u 8,6% pacjentów

otrzymujących woklosporynę i u 7,0% pacjentów otrzymujących placebo.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Zgłaszano przypadki przypadkowego przedawkowania woklosporyny; objawy obejmowały drżenie i częstoskurcz. W badaniu interakcji u zdrowych ochotników jednoczesne podawanie ketokonazolu i woklosporyny powodowało 18,6-krotne zwiększenie narażenia na woklosporynę oraz zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, zmniejszenie stężenia magnezu w surowicy i zwiększenie ciśnienia krwi. Objawy przedawkowania innych inhibitorów kalcyneuryny (jednak nie obserwowane w przypadku woklosporyny) obejmowały ból głowy, nudności i wymioty, zakażenia, pokrzywkę, letarg, zmiany stężenia elektrolitów i zwiększenie stężenia we krwi azotu mocznikowego oraz aktywności aminotransferazy alaninowej.

Nie jest dostępne żadne swoiste antidotum w przypadku przedawkowania woklosporyny. W przypadku przedawkowania należy stosować ogólne leczenie podtrzymujące i leczenie objawowe, w tym tymczasowe wstrzymanie leczenia woklosporyną i ocenę stężenia we krwi azotu mocznikowego, kreatyniny w surowicy, wartości eGFR i aminotransferazy alaninowej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki immunosupresyjne, inhibitory kalcyneuryny, kod ATC: L04AD03

Mechanizm działania

Woklosporyna jest immunosupresyjnym inhibitorem kalcyneuryny, który hamuje kalcyneurynę w sposób zależny od dawki do maksymalnej dawki 1,0 mg/kg mc. Aktywacja limfocytów wiąże się ze wzrostem wewnątrzkomórkowych stężeń wapnia. Kalcyneuryna jest fosfatazą zależną od wapnia/kalmoduliny, której aktywność jest wymagana do indukowania produkcji i proliferacji limfocytów T. Działanie immunosupresyjne prowadzi do hamowania proliferacji limfocytów, produkcji cytokin T oraz ekspresji antygenów powierzchniowych aktywacji komórek T.

Działanie farmakodynamiczne

Elektrofizjologia serca

W randomizowanym badaniu oceniającym podania pojedynczej dawki z równoległym schematem, prowadzonym z grupą kontrolną otrzymującą placebo i substancję czynną (moksyflokscyna 400 mg), wykryto wydłużenie odcinka QT zależne od dawki w zakresie od 0,5 mg/kg mc. do 4,5 mg/kg mc. (maksymalnie do 9-krotnego zakresu narażenia terapeutycznego). Efekt wydłużenia odcinka QT zależny od dawki obserwowano z czasem do maksymalnego zwiększenia skorygowanego odstępu QT występującego w czasie od 4 godzin do 6 godzin po podaniu dawki w zakresie różnych poziomów dawki. Maksymalne średnie zmiany odstępu QTcF (odstęp QT skorygowany metodą Fridericia) skorygowane o placebo, od wartości początkowej po podaniu dawki woklosporyny 0,5 mg/kg mc., 1,5 mg/kg mc., 3,0 mg/kg mc. i 4,5 mg/kg mc. wynosiły odpowiednio 6,4 ms, 17,5 ms, 25,7 ms i 34,6 ms.

W osobnym, randomizowanym badaniu, prowadzonym w układzie naprzemiennym („crossover”),

z grupą kontrolną otrzymującą placebo, u 31 zdrowych uczestników badania obserwowano brak dużych średnich zwiększeń (tj. > 20 ms) po 7 dniach leczenia woklosporyną podawaną w dawce 0,3 mg/kg mc., 0,5 mg/kg mc. i 1,5 mg/kg mc. dwa razy na dobę (około 6-krotny zakres narażenia terapeutycznego). Mechanizm wydłużenia odstępu QT obserwowany w badaniach z zastosowaniem pojedynczej i wielokrotnej dawki nie jest znany.

Na podstawie danych pacjentów z nefropatią toczniową otrzymujących woklosporynę w dawce 23,7 mg lub 39,5 mg dwa razy na dobę, analiza regresji skorygowanej o placebo zmiany odstępu QTcF od wartości początkowej wykazała minimalne ujemne nachylenie ($-0,065344$ ms/ng/mL), nieróżniące się statystycznie od nachylenia 0 ($p = 0,1042$).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność kliniczną woklosporyny badano w dwóch badaniach klinicznych (AURORA 1 i AURA-LV) prowadzonych z grupą kontrolną otrzymującą placebo u pacjentów z nefropatią toczniową klasy III lub IV (pojedynczo lub w połączeniu z klasą V) lub czystej klasy V. Wszyscy pacjenci otrzymywali leczenie uzupełniające MMF (2 g/dobę) i kortykosteroidy (maksymalnie w dawce do 1 g dożylnie (i.v.) metyloprednizolonu w ciągu dni 1 i 2, po którym następowało podawanie dawki początkowej kortykosteroidów doustnych wynoszącej 25 mg/dobę (lub 20 mg/dobę, jeśli masa ciała pacjenta była < 45 kg), zmniejszonej do 2,5 mg/dobę do 16. tygodnia.

Pacjenci, którzy ukończyli badanie AURORA 1, mogli kontynuować swój udział w trwającym dwa lata badaniu kontynuacyjnym (AURORA 2).

Faza III badania AURORA 1

Badanie AURORA 1 było prospektywnym, randomizowanym badaniem III fazy, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, porównującym dawkę woklosporyny 23,7 mg (odpowiadającą dawce 0,37 mg/kg mc.) podawaną dwa razy na dobę ($n = 179$) w porównaniu do placebo ($n = 178$) w 52-tygodniowym okresie leczenia. Cechy demograficzne pacjentów uczestniczących w badaniu były dobrze zrównoważone w obrębie obu grup leczenia. Średni wiek wynosił 33 lata (od 18 lat do 72 lat), a większość pacjentów stanowiły kobiety (87,7%), z czego 81,8% w wieku rozrodczym.

Większość pacjentów było rasy białej (36,1%) lub azjatyckiej (30,5%), a około jedną trzecią badanej populacji stanowili pacjenci rasy latynoskiej. Średnia masa ciała wynosiła 66,5 kg (zakres od 36 kg do 142 kg). Mediana czasu od rozpoznania tocznia rumieniowatego układowego (SLE) wynosiła 5,0 lat, a mediana czasu od rozpoznania nefropatii toczniowej wynosiła 2,0 lata.

Przed rozpoczęciem badania AURORA 1 większość pacjentów (98%) była wcześniej leczona w związku z nefropatią toczniową, przy czym około 55% pacjentów w czasie badania przesiewowego otrzymywało MMF. Odsetek pacjentów z nieleczoną wcześniej nefropatią toczniową był bardzo mały (2%).

Więcej pacjentów w grupie woklosporyny niż w grupie placebo osiągnęło pierwszorzędowy punkt końcowy odpowiedzi nerek (tabela 4).

Tabela 4: AURORA 1 – Podsumowanie kluczowych punktów końcowych oceny skuteczności

	Woklosporyna (n = 179) n (%)	Placebo (n = 178) n (%)	Iloraz szans w porównaniu do placebo (95% przedział ufności)	wartość p
Odpowiedź nerek w tygodniu 52	73 (40,8)	40 (22,5)	2,65 (1,64; 4,27)	$< 0,001$
Odpowiedź nerek w tygodniu 24	58 (32,4)	35 (19,7)	2,23 (1,34; 3,72)	$= 0,002$

	Woklosporyna (n = 179) n (%)	Placebo (n = 178) n (%)	Iloraz szans w porównaniu do placebo (95% przedział ufności)	wartość p
Częściowa odpowiedź nerek* w tygodniu 24	126 (70,4)	89 (50,0)	2,43 (1,56; 3,79)	< 0,001
Częściowa odpowiedź nerek* w tygodniu 52	125 (69,8)	92 (51,7)	2,26 (1,45; 3,51)	< 0,001

* Częściowa odpowiedź nerek określona jako 50% zmniejszenie UPCR.

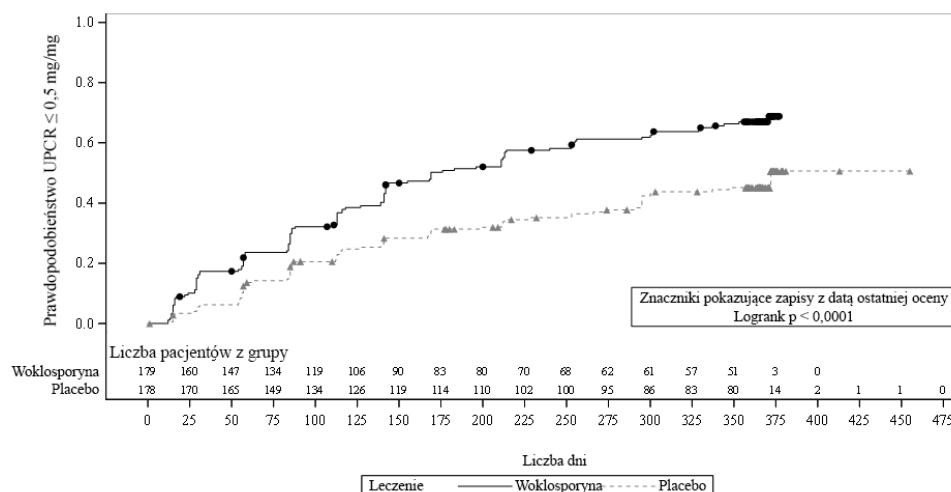
Uwagi: CI = przedział ufności; UPCR = stosunek białka w moczu do kreatyniny

Ogólny odsetek pacjentów, którzy osiągnęli każdy ze składników ocenionych dla pierwszorzędowego punktu końcowego po 52 tygodniach w grupie woklosporyny w porównaniu do grupy placebo, był następujący:

- stosunek białka w moczu do kreatyniny (UPCR) $\leq 0,5$ mg/mg: 45,3% w porównaniu do 23,0%
- z prawidłową, stabilną czynnością nerek (określoną jako $eGFR \geq 60$ ml/min/1,73 m² pc. lub bez potwierdzonego zmniejszenia od wartości początkowej $eGFR > 20\%$): 82,1% w porównaniu do 75,8%
- w obecności kontynuowania podawania małej dawki leków steroidowych (nie większej niż 10 mg przez co najmniej 3 kolejne dni lub przez co najmniej łącznie 7 dni w ciągu tygodni od 44 do 52): 87,2% w porównaniu do 85,4 %
- i nie otrzymali leku doraźnego w związku z nefropatią toczniową: 91,1% w porównaniu do 86,5%

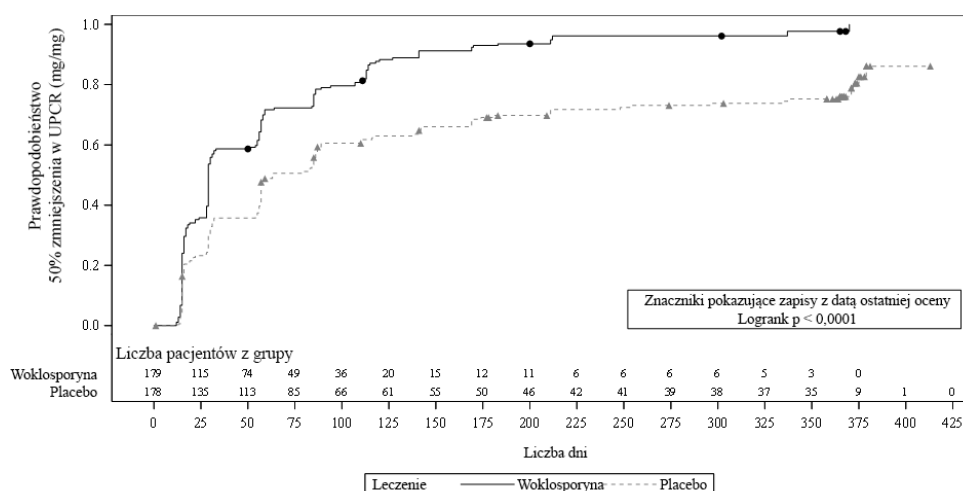
Więcej pacjentów z grupy otrzymującej woklosporynę niż z grupy placebo uzyskało UPCR $\leq 0,5$ mg/mg (64,8% w porównaniu do 43,8%), a czas do UPCR $\leq 0,5$ mg/mg był znacznie krótszy w przypadku leczenia woklosporyną (mediana czasu: 169 dni w porównaniu do 372 dni w przypadku leczenia placebo; iloraz hazardu (HR) 2,02; 95% CI: 1,51, 2,70; $p < 0,001$).

Rys. 1: Krzywa czasu Kaplana-Meiera (dni) do UPCR $\leq 0,5$ mg/mg



Czas potrzebny do osiągnięcia 50% zmniejszenia UPCR był znacznie krótszy w przypadku grupy otrzymującej woklosporynę niż w przypadku grupy placebo (HR 2,05; 95% CI: 1,62, 2,60; $p < 0,001$). Mediana czasu do 50% zmniejszenia UPCR wynosiła 29 dni w przypadku woklosporyny w porównaniu do 63 dni w przypadku placebo (rysunek 2).

Rys. 2: Krzywa czasu Kaplana-Meiera (dni) do 50% zmniejszenia UPCR od wartości początkowej



Ponad 80% pacjentów w badaniu AURORA 1 osiągnęło zmniejszenie dawki doustnego kortykosteroidu do $\leq 2,5$ mg/dobę w 24 tygodniu i dawka ta została utrzymana przez ponad 75% pacjentów w 52 tygodniu.

Faza III badania AURORA 2

Badanie AURORA 2 było badaniem kontynuacyjnym prowadzonym w celu oceny długoterminowego bezpieczeństwa stosowania i skuteczności klinicznej woklosporyny u pacjentów, którzy ukończyli leczenie w badaniu AURORA 1. U pacjentów pozostawiono ten sam lek i dawkę woklosporyny ($n = 116$) lub placebo ($n = 100$), jakie otrzymywali pod koniec udziału w badaniu AURORA 1 i kontynuowali oni leczenie przez kolejne 2 lata. Ponad 85% pacjentów ukończyło badanie (grupa otrzymująca woklosporynę: 87,1%; grupa otrzymująca placebo 85,0%); pod koniec badania 79,3% pacjentów z grupy woklosporyny i 73% pacjentów z grupy placebo nadal otrzymywało leczenie w ramach badania.

Odsetek pacjentów z odpowiedzią nerek na leczenie w miesiącu 36 wynosił 33% (59/179) w grupie pacjentów otrzymujących woklosporynę i 22% (39/178) w grupie pacjentów otrzymujących placebo (ITT, AURORA 1) oraz 51% (59/116) w grupie pacjentów otrzymujących woklosporynę oraz 39% (39/100) w grupie pacjentów otrzymujących placebo (ITT, AURORA 2).

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączenia wyników badań produktu leczniczego Lupkynis w jednej lub w kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu neuropatii toczniowej (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Po podaniu doustnym (woklosporyna w dawce 23,7 mg dwa razy na dobę) mediana czasu do osiągnięcia maksymalnego stężenia we krwi pełnej (wartość C_{max}) wynosi 1,5 godziny (zakres: od 0,75 do 2 godzin). W przypadku schematu podawania woklosporyny dwa razy na dobę stan stacjonarny jest osiągany po 6 dniach i woklosporyna ulega kumulacji do około 2-krotności w stosunku do pojedynczej dawki. W stanie stacjonarnym średnia wartość C_{max} we krwi pełnej i najmniejsza wartość przed podaniem dawki woklosporyny wynosiły odpowiednio 120 ng/mL (32% CV) i 15,0 ng/mL (49% CV). Dane z badań *in vitro* badające, czy woklosporyna jest substratem transporterów wpływu P-gp lub BCRP są niejednoznaczne, ale nie przewiduje się klinicznie istotnych działań inhibitorów P-gp/BCRP.

Jednoczesne podawanie woklosporyny z pokarmem zmniejszało zarówno szybkość, jak i zakres wchłaniania. Wartości C_{max} i AUC woklosporyny zostały zmniejszone o 53% i 25% w przypadku żywności o dużej zawartości tłuszczu oraz o 29% i 15% w przypadku żywności o małej zawartości tłuszczu. Te zmiany uznano za pozbawione znaczenia klinicznego. Dlatego woklosporynę można przyjmować wraz z pokarmem lub oddzielnie.

Dystrybucja

Woklosporyna wiąże się w 97% z białkami osocza. Woklosporyna przenika w znacznym stopniu do krwinek czerwonych, a dystrybucja pomiędzy krwią pełną a osoczem jest zależna od stężenia i temperatury. Populacyjna analiza farmakokinetyczna u pacjentów wykazała pozorną objętość dystrybucji (V_{ss}/F) 2 154 L.

Metabolizm

Woklosporyna jest intensywnie metabolizowana, głównie przez cytochrom CYP3A4, tworząc metabolity oksydacyjne. Woklosporyna jest głównym składnikiem krążącym po podaniu jednorazowej dawki znakowanej [^{14}C]-woklosporyny. W ludzkiej krwi pełnej zaobserwowano jeden główny metabolit i stanowił on 16,7% całkowitego narażenia. Oczekuje się, że główny metabolit nie przyczyni się do aktywności farmakologicznej woklosporyny, ponieważ został zgłoszony jako około 8-krotnie słabszy w teście proliferacji limfocytów i jego ekspozycja jest mniejsza niż w przypadku woklosporyny.

Eliminacja

Średni pozorny klirens w stanie stacjonarnym (CL_{ss}/F) po podaniu woklosporyny w dawce 23,7 mg dwa razy na dobę wynosi 63,6 l/h (37,5% CV). Średni końcowy okres półtrwania ($t_{1/2}$) w stanie stacjonarnym wynosi około 30 godzin (zakres: od 24,9 godziny do 36,5 godziny).

Po jednorazowym podaniu doustnym dawki 70 mg znakowanej [^{14}C]-woklosporyny, 94,8% radioaktywności zostało odzyskane w czasie do 168 godzin po podaniu dawki: 92,7% odzyskano w kale (w tym 5% woklosporyny w postaci niezmienionej), a 2,1% odzyskano w moczu (w tym 0,25% woklosporyny w postaci niezmienionej).

Liniowość lub nieliniowość

U zdrowych ochotników obserwowano nieliniowość między dawką a narażeniem na dolnym końcu badanego zakresu dawek (od 0,25 mg/kg do 1,5 mg/kg dwa razy na dobę), która miała stosunkowo niewielki wpływ na farmakokinetykę. Współczynnik proporcjonalności do dawki był zawsze mniejszy niż 1,5. Ta nieliniowość nie została wykryta w zakresie dawek badanych u pacjentów z nefropatią toczniową.

Farmakokinetyka u specjalnych populacji pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

W badaniach klinicznych czynność nerek była monitorowana za pomocą wartości eGFR, zaś dawki były dobierane na podstawie wstępnie zdefiniowanego protokołu dobierania dawki. U pacjentów z nefropatią toczniową włączanych do badania początkowa wartość eGFR wynosiła > 45 ml/min/1,73 m² pc. Dostosowanie dawki musi być zgodne z zaleceniami podanymi w tabeli 1.

Dedykowane badanie zaburzenia czynności nerek wykazało, że po podaniu jednorazowych i wielokrotnych dawek woklosporyny, wartości C_{max} i AUC były podobne u ochotników z łagodnymi (klirens kreatyniny (CL_{Cr}) od 60 ml/min do 89 ml/min zgodnie z oceną przy użyciu równania Cockcrofta-Gaulta) i umiarkowanymi (CL_{Cr} od 30 ml/min do 59 ml/min) zaburzeniami czynności nerek w porównaniu do ochotników z prawidłową czynnością nerek ($CL_{Cr} \geq 90$ ml/min). Po podaniu

jednorazowej dawki woklosporyny u ochotników z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($CL_{Cr} < 30$ ml/min), wartości C_{max} i AUC zwiększyły się odpowiednio 1,5-krotnie i 1,7-krotnie. Nie jest znany wpływ schyłkowej niewydolności nerek (ESRD) z hemodializą lub bez hemodializy na farmakokinetykę woklosporyny (patrz punkt 4.2).

Zaburzenia czynności wątroby

W dedykowanym badaniu zaburzeń czynności wątroby porównywano narażenie ogólnoustrojowe na woklosporynę u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (odpowiednio klasa A lub B w skali Childa-Pugha) ze zdrowymi pacjentami z grupy kontrolnej z prawidłową czynnością wątroby. U pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, wartości C_{max} i AUC₀₋₄₈ woklosporyny zwiększyły się odpowiednio 1,5-krotnie i około 2-krotnie (patrz punkt 4.2). Nie oceniano woklosporyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Childa i Pugha) i nie zaleca się jej stosowania u tych pacjentów (patrz punkt 4.4).

Wiek, płeć, rasa i masa ciała

Analiza farmakokinetyczna populacji oceniająca wpływ wieku, płci, rasy i masy ciała nie wykazała klinicznie istotnego wpływu tych współzmiennych na narażenie na woklosporynę.

Laktacja

Po podaniu pojedynczej dawki 23,7 mg woklosporyny ochotniczkom karmiącym piersią (patrz punkt 4.6), średnio 0,00472 mg woklosporyny przenikało do mleka ludzkiego w ciągu 48 godzin, przy czym 80% było wydzielane w ciągu 12 godzin. Dane wykazały, że stosunek ekspozycji na woklosporynę w mleku do ekspozycji na woklosporynę we krwi matki mieścił się w zakresie od 0,42 do 0,95. W przypadku spożycia mleka matki w ilości 200 ml/kg/dobę, najwyższa względna dawka dla niemowlęcia wynosiła 1,4% dawki dostosowanej do masy ciała matki.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działania niepożądane, których nie obserwowano w badaniach klinicznych, a które występowały u zwierząt po narażeniu podobnym do występującego w warunkach klinicznych, i które mogą mieć znaczenie w praktyce klinicznej, były następujące:

Badania na zwierzętach obejmujące dawki wielokrotne wykazały neurohistologiczne przypadki glejozy i okołonaczyniowych zmian naciekowych w mózgu i rdzeniu kręgowym u szczurów, jednak nie wykazały ich u psów i małp. Wyniki te nie były obserwowane w dawkach stanowiących około 0,3-krotności maksymalnej zalecanej dawki dla ludzi (MRHD) wynoszącej 23,7 mg woklosporyny dwa razy na dobę na podstawie narażenia na produkt leczniczy (AUC).

W trwającym 39 tygodni badaniu toksykologicznym podawania dawki doustnej u małp *Cynomolgus* złośliwe chłoniaki występowały w grupie otrzymującej dawkę 150 mg/kg/dobę (około od 4 do 7 razy większą niż dawka MRHD na podstawie narażenia na produkt leczniczy (AUC), odpowiednio u zwierząt płci męskiej i żeńskiej). Po podawaniu tej dawki u małp występowały wysokie poziomy immunosupresji, wskazywane przez maksymalne poziomy hamowania kalcyneuryny (E_{max}) większe niż 80%. Stężenie bez działań niepożądanych (ang. no-observed-adverse-effect level, NOAEL) dla tego wyniku wynosiło 75 mg/kg/dobę (około 4-krotność dawki MRHD, na podstawie narażenia na produkt leczniczy (AUC), w przypadku samców i samic).

W konwencjonalnych badaniach genotoksyczności nie zaobserwowano działania mutagennego ani genotoksycznego woklosporyny.

W trwającym 2 lata badaniu rakotwórczości u myszy obejmującym podawanie doustne woklosporyny obserwowano zwiększoną częstość występowania chłoniaka złośliwego w grupie zwierząt otrzymującej największą badaną dawkę (30 mg/kg/dobę; stanowiącą około 7,5-krotność MRHD przy narażeniu na produkt leczniczy (AUC)). Wynik ten jest uważany za występujący w przebiegu immunosupresji związanej z woklosporyną. Stężenie NOAEL wynosiło 10 mg/kg/dobę (około 1-krotność MRHD na podstawie narażenia na działanie produktu leczniczego (AUC)).

W badaniu płodności u szczurów z mieszaniną woklosporyny i jej izomeru cis w stosunku 50:50 następowało zmniejszenie masy męskich organów rozrodczych, w tym najądrza ogona, najądrza, pęcherzyków nasiennych, gruczołu krokowego i jąder obserwowane po podaniu dawki 25 mg/kg/dobę. Stężenie NOAEL dla tych wyników wynosiło 10 mg/kg/dobę (około 5-krotność dawki MRHD na podstawie narażenia na produkt leczniczy (AUC)). Nie obserwowano zmian w zakresie parametrów kopulacji i płodności, ruchliwości, liczby i gęstość plemników, liczby okresów estrogenowych przypadających na 14 dni oraz parametrów cięcia cesarskiego. W trwających 13 tygodni i 26 tygodni badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym doustnej mieszaniny 50:50 woklosporyny i jej izomeru cis w dawce 25 mg/kg/dobę i w dawce 10 mg/kg/dobę (stanowiących 18-krotną i 7-krotną dawkę MRHD na podstawie narażenia na produkt leczniczy (AUC)) obserwowano również zmniejszenie masy gruczołu krokowego i jąder. Stężenie NOAEL dla tych wyników w trwającym 26 tygodni badaniu obejmującym wielokrotne podanie dawki wynosiło 2,5 mg/kg/dobę (około 1-krotność dawki MRHD na podstawie narażenia na produkt leczniczy (AUC)).

Badania rozwoju zarodkowo-płodowego prowadzono z użyciem mieszaniny woklosporyny i jej izomeru cis w stosunku 50:50 zarówno u szczurów, jak i królików oraz z użyciem samej woklosporyny u królików. Toksyczne działanie na zarodek i płód obserwowano jedynie w przypadku dawek związanych z toksycznością u matki (odpowiednio u szczurów i królików w dawkach około 15-krotnie i 1-krotnie większych niż MRHD, na podstawie narażenia na działanie produktu leczniczego (AUC)). Działania u matki obejmowały zmiany masy ciała i (lub) obrzęku gruczołów sutkowych, natomiast działania u płodu obejmowały nieznaczne zmniejszenie masy ciała i związane z nim zmiany rozwoju szkieletowego. Podczas badań nie odnotowano działania teratogennego. Stężenia NOAEL wynosiły 10 mg/kg/dobę u szczurów i 1 mg/kg/dobę u królików (odpowiednio u szczurów i królików około 7-krotność i 0,01-krotność dawki MRHD, na podstawie narażenia na produkt leczniczy (AUC)).

W badaniu rozwoju przed- i pourodzeniowego u szczurów toksyczność u matki po podaniu dawki 25 mg/kg/dobę mieszaniny 50:50 woklosporyny i jej izomeru cis (stanowiącej w przybliżeniu 17-krotność MRHD na podstawie narażenia na produkt leczniczy (AUC)) powodowała opóźnienie porodu (dystocja), które prowadziło do zmniejszenia średniej liczby wszystkich urodzonych młodych szczurów i przeżycia młodych szczurów na miot. Dawka ta była związana z toksycznością u matki na podstawie zmniejszenia przyrostu masy ciała. W dawkach stanowiących w przybliżeniu 3-krotność MRHD i mniejszych (na podstawie narażenia na produkt leczniczy (AUC) z dawką doustną NOAEL matki wynoszącą 10 mg/kg/dobę) nie obserwowano żadnych działań niepożądanych u matek ani ich miotów. Nie obserwowano wpływu na rozwój behawioralny ani fizyczny, ani na rozrodczość samców i samic z tych miotów. Dawka niepowodująca żadnego wpływu na poród i przeżycie miotów wynosiła 10 mg/kg/dobę.

Radioaktywność uzyskana z produktu leczniczego uległa szybkiej dystrybucji do mleka po podaniu doustnym znakowanej [¹⁴C]-woklosporyny u karmiących samic szczurów. Jeżeli produkt leczniczy jest obecny w mleku zwierzęcym, prawdopodobne jest, że będzie on również obecny w mleku ludzkim.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki

Etanol

Witamina E (E 307) bursztynian glikolu polietylenowego (tokofersolan)

Polisorbat 40

Średniołańcuchowe trójglicerydy

Otoczka kapsułki

Żelatyna
Sorbitol
Gliceryna
Woda oczyszczona
Tytanu dwutlenek (E 171)
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek żółty (E 172)

Środki pomocnicze stosowane w procesie produkcji

Lecytyna sojowa

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym blistrze w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Kapsułki, miękkie są dostępne w formowanych na zimno blistrach z aluminium, ze spodnią warstwą laminowaną i górną folią, które są termozgrzewane razem. Każdy blister zawiera 18 kapsułek miękkich. Jedno pudełko tekturowe zawiera 180 lub 576 kapsułek miękkich.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1678/001 (180 kapsułek, miękkich)
EU/1/22/1678/002 (576 kapsułek, miękkich)

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 września 2022 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. *Periodic safety update reports, PSURs*)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. *Risk Management Plan, RMP*)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
TEKTUROWE PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lupkynis 7,9 mg kapsułki, miękkie
voclosporinum

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda kapsułka, miękka zawiera 7,9 mg woklosporyny.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera alkohol (etanol), sorbitol i może zawierać śladowe ilości lecytyny sojowej.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Kapsułka, miękka
180 kapsułek, miękkich
576 kapsułek, miękkich

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podanie doustne.
Połknąć kapsułki, miękkie w całości.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym blistrze w celu ochrony przed wilgocią.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/22/1678/001 (180 kapsułek, miękkich)
EU/1/22/1678/002 (576 kapsułek, miękkich)

13. NUMER SERII

Numer serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

lupkynis 7,9 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH

BLISTER

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lupkynis 7,9 mg kapsułki
voclosporinum

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Otsuka

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Lupkynis 7,9 mg kapsulki, miękkie

Voclosporinum

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Lupkynis i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Lupkynis
3. Jak przyjmować lek Lupkynis
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Lupkynis
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Lupkynis i w jakim celu się go stosuje

Lek Lupkynis zawiera substancję czynną woklosporynę. Lek jest stosowany w leczeniu osób dorosłych, które ukończyły 18 lat, z nefropatią toczniową (zapalenie nerek spowodowane przez toczeń).

Substancja czynna leku Lupkynis należy do grupy leków zwanych inhibitorami kalcyneuryny, które mogą być stosowane do kontrolowania odpowiedzi immunologicznej organizmu (leki immunosupresyjne). U osób z toczniem układ odpornościowy (naturalny mechanizm obronny organizmu) mylnie atakuje części własnego organizmu, w tym nerki (nefropatia toczniowa). Poprzez zmniejszenie reakcji układu odpornościowego, lek zmniejsza stan zapalny nerek i tym samym zmniejsza objawy, takie jak obrzęk nóg, kostek lub stóp, wysokie ciśnienie tętnicze krwi, zmęczenie oraz poprawia czynność nerek.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Lupkynis

Kiedy nie przyjmować leku Lupkynis

- Jeśli pacjent ma uczulenie na woklosporynę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).
- Jeśli pacjent przyjmuje inne leki, takie jak tabletki z ketokonazolem (stosowane w leczeniu zespołu Cushinga, gdy organizm wytwarza nadmiernie kortyzol), itrakonazol lub klarytromycynę (stosowane w leczeniu niektórych zakażeń grzybiczych i bakteryjnych).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Lupkynis należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą:

- Jeśli choroba nerek nasili się, dawka tego leku może wymagać zmiany. Lekarz będzie

- regularnie kontrolować, czy czynność nerek jest prawidłowa.
- Jeśli u pacjenta występują czynniki ryzyka wystąpienia wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRCA) – rzadkiej choroby, w której szpik kostny nie wytwarza wystarczającej liczby czerwonych krwinek. Takimi czynnikami ryzyka są wcześniejsze zakażenie parwowirusem B19 lub inne leczenie w przeszłości, które może powodować PRCA.
- Jeśli u pacjenta występuje podwyższone ciśnienie krwi lub pojawiło się u niego podwyższone ciśnienie krwi. Lekarz będzie kontrolować ciśnienie krwi u pacjenta co dwa tygodnie przez pierwszy miesiąc, a następnie w regularnych odstępach czasu. Lekarz może przepisać pacjentowi lek, aby obniżyć ciśnienie krwi lub polecić pacjentowi, aby przestał przyjmować ten lek.
- Lek ten może zwiększyć ryzyko wystąpienia schorzeń układu nerwowego, takich jak ból głowy, drżenie, zmiany w widzeniu, napady padaczkowe, stan splątania lub osłabienie jednej lub kilku kończyn. W przypadku wystąpienia któregośkolwiek z tych nowych objawów lub nasilenia się istniejących objawów lekarz może rozważyć przerwanie przyjmowania leku lub zmniejszenie dawki leku (patrz punkt 4).
- Jeśli pacjent planuje szczepienie lub otrzymał szczepienie w ciągu ostatnich 30 dni. Ten lek może wpływać na reakcję na szczepienie, a szczepienie podczas leczenia tym lekiem może być mniej skuteczne.
- Jeśli wcześniej u pacjenta wystąpiła nagła zagrażająca życiu reakcja uczuleniowa (reakcja anafilaktyczna) po spożyciu soi lub orzeszków ziemnych, nie wolno przyjmować tego leku.

Lek ten może zwiększyć stężenie potasu we krwi, które może być poważne i wymagać leczenia. Lekarz będzie okresowo kontrolować stężenie potasu podczas leczenia.

Lek ten nie był badany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i dlatego nie jest zalecany u tych pacjentów.

Lek ten może wpływać na aktywność elektryczną serca (wydłużenie odstępu QT). Może to spowodować poważne zaburzenia rytmu serca. Wczesne objawy to zawroty głowy i omdlenie.

Światło słoneczne i UV

Lek ten może zwiększyć ryzyko wystąpienia pewnych rodzajów raka, w szczególności raka skóry. Należy unikać lub ograniczać narażenie na działanie promieni słonecznych i promieni ultrafioletowych poprzez zakładanie odpowiedniej odzieży ochronnej i częste stosowanie filtra przeciwsłonecznego o wysokim współczynniku ochrony.

Zakażenia

Lek ten może zwiększyć ryzyko wystąpienia zakażeń, z których niektóre mogą być ciężkie, a nawet prowadzić do zgonu. W przypadku jakichkolwiek objawów zakażenia, takich jak gorączka, dreszcze lub ból gardła należy skontaktować się z lekarzem. Lekarz zdecyduje, czy należy przerwać przyjmowanie tego leku (patrz punkt 4).

Dzieci i młodzież

Nie należy przyjmować tego leku, jeśli pacjent jest w wieku poniżej 18 lat, ponieważ lek nie był badany w tej grupie wiekowej.

Pacjenci w podeszłym wieku

Lek ten nie jest zalecany u pacjentów, którzy ukończyli 75 lat, ponieważ nie był badany w tej grupie wiekowej.

Lek Lupkynis a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceutce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

W szczególności należy poinformować swojego lekarza, jeśli pacjent przyjmuje:

- Leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych, takie jak itraconazol lub flukonazol.
- Leki stosowane w leczeniu zespołu Cushinga (w przebiegu którego organizm wytwarza zbyt

- dużo kortyzolu), takie jak tabletki zawierające ketokonazol.
- Leki stosowane w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi lub chorób serca, takie jak digoksyna, diltiazem i werapamil.
- Leki zapobiegające tworzeniu się zakrzepów krwi, takie jak eteksylan dabigatranu.
- Leki przeciwpadaczkowe stosowane w leczeniu padaczki, takie jak karbamazepina i fenobarbital.
- Preparaty ziołowe zawierające ziele dziurawca stosowane w leczeniu łagodnej depresji.
- Leki łagodzące objawy związane z sezonowym nieżytem nosa na tle uczuleniowym, takie jak feksofenadyna.
- Leki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych, takie jak ryfampicyna, klarytromycyna i erytromycyna.
- Leki, które obniżają poziom cholesterolu, takie jak symwastatyna, atorwastatyna, rosuwastatyna i prawastatyna.
- Leki stosowane w leczeniu zakażeń HIV, takie jak efawirenz, lek antyretrowirusowy.

Stosowanie leku Lupkynis z jedzeniem i piciem

Ten lek można przyjmować wraz z posiłkiem lub bez posiłku. Należy unikać spożywania grejpfrutów i picia soku grejpfrutowego podczas leczenia tym lekiem, ponieważ mogą one wpływać na sposób działania leku.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub karmi piersią, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku.

Ten lek nie jest zalecany do stosowania w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjentka karmi piersią. Lek ten może przenikać do mleka kobiet karmiących piersią i nie wiadomo, czy może mieć wpływ na dziecko. Lekarz omówi z pacjentką, czy przerwać leczenie tym lekiem podczas karmienia piersią, czy też przerwać karmienie piersią.

Brak jest danych dotyczących wpływu tego leku na płodność u ludzi.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przewiduje się, aby lek Lupkynis wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

Lek Lupkynis zawiera alkohol

Ten lek zawiera 21,6 mg alkoholu (etanolu) w każdej kapsułce. W związku z tym dawka 3 kapsułek leku Lupkynis zawiera 64,8 mg etanolu, co jest równoważne mniej niż 2 ml piwa lub 1 ml wina. Mała ilość alkoholu w tym leku nie będzie powodowała zauważalnych skutków.

Lek Lupkynis zawiera sorbitol

Ten lek zawiera 28,7 mg sorbitolu w każdej kapsułce.

Lek Lupkynis może zawierać lecytynę sojową

Ten lek może zawierać śladowe ilości lecytyny sojowej. Jeśli u pacjenta wystąpiły reakcje anafilaktyczne na soję lub orzeszki ziemne, pacjent nie może stosować tego leku.

3. Jak przyjmować lek Lupkynis

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka leku Lupkynis to trzy kapsułki przyjmowane doustnie dwa razy na dobę.

Kapsułki należy połykać w całości i można je przyjmować wraz z posiłkiem lub bez posiłku.

Codziennie należy przyjmować dawkę leku o mniej więcej tej samej porze, co najmniej w odstępie 8 godzin, a najlepiej co 12 godzin (np. o 8:00 rano i o 20:00).

Lek ten należy stosować w połączeniu z innym lekiem immunosupresyjnym, mofetylu mykofenolanem.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Lupkynis

W razie przypadkowego przyjęcia większej niż zalecana dawki leku należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub izbą przyjęć najbliższego szpitala. Objawy przedawkowania mogą obejmować szybkie bicie serca i drżenie (niekontrolowane drżenie w jednej lub kilku częściach ciała).

Pominięcie przyjęcia leku Lupkynis

Jeśli dawka została pominięta, należy ją przyjąć jak najszybciej w ciągu 4 godzin od normalnej pory przyjmowania leku. Jeśli od czasu normalnej pory przyjęcia leku upłynęło więcej niż 4 godziny, należy pominąć tę dawkę i przyjąć następną regularną dawkę w normalnym czasie. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie przyjmowania leku Lupkynis

Nie przerywać przyjmowania leku Lupkynis bez polecenia lekarza.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Lek może powodować następujące działania niepożądane:

Ciężkie działania niepożądane

W przypadku wystąpienia takich działań należy niezwłocznie zasięgnąć porady lekarza, ponieważ lekarz może zalecić przerwanie przyjmowania tego leku lub zmniejszenie dawki.

Bardzo często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić częściej niż u 1 pacjenta na 10)

- Objawy zakażenia (takie jak gorączka, bóle części ciała, uczucie zmęczenia, kaszel lub kichanie, nudności, wymioty lub biegunka)

Często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 pacjenta na 10)

- Nowo pojawiające się objawy związane z zaburzeniami działania nerwów lub mózgu, takie jak napady padaczkowe

Inne działania niepożądane

Bardzo często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić częściej niż u 1 pacjenta na 10)

- Zakażenie w obrębie górnej części klatki piersiowej
- Zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, które może spowodować bladość skóry i osłabienie lub duszność (niedokrwistość)
- Ból głowy
- Podwyższone ciśnienie krwi tętniczej
- Kaszel
- Biegunka
- Ból brzucha
- Zaburzenia czynności nerek, które mogą powodować zmniejszenie ilości produkowanego moczu i nowy lub nasilający się obrzęk nóg lub stóp

Często występujące działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 pacjenta na 10)

- Gorączka, kaszel, trudności z oddychaniem lub ból podczas oddychania, świszczący oddech, ból w klatce piersiowej (możliwe objawy zapalenia płuc)
- Zakażenia, które mogą być bakteryjne, takie jak zakażenia dróg moczowych lub wirusowe, takie jak półpasiec
- Zapalenie żołądka i jelit
- Grypa
- Zwiększone stężenie potasu obserwowane w badaniach krwi
- Zmniejszone łaknienie
- Drżenie
- Nudności
- Nietypowy obrzęk, krwawienie i (lub) zapalenie dziąseł
- Owrzodzenia jamy ustnej
- Niestrawność
- Wypadanie włosów
- Nadmierny i (lub) nieprawidłowy porost włosów na dowolnej części ciała
- Męczliwość

Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- Nadwrażliwość

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Lupkynis

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i blistrze po „Termin ważności (EXP)”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w oryginalnym blisterze w celu ochrony przed wilgocią.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Lupkynis

- Substancją czynną leku jest woklosporyna. Każda kapsułka, miękka leku Lupkynis zawiera 7,9 mg woklosporyny.
- Pozostałe składniki to:
Zawartość kapsułki: etanol, witamina E (E 307) bursztynian glikolu polietylenowego (tokofersolan), polisorbat 40 i średniołańcuchowe trójglicerydy
Otoczka kapsułki: żelatyna, sorbitol, gliceryna, woda oczyszczona, tytanu dwutlenek (E 171), żelaza tlenek czerwony (E 172), żelaza tlenek żółty (E 172)
Substancje pomocnicze stosowane w procesie produkcji: lecytyna sojowa

Jak wygląda lek Lupkynis i co zawiera opakowanie

Lek Lupkynis 7,9 mg różowo-pomarańczowe, kapsułki, miękkie o wymiarach około 13 mm × 6 mm pakowane w blisterach. Każdy blister zawiera 18 kapsułek, miękkich. Jedno pudełko tekturowe zawiera 180 lub 576 kapsułek miękkich.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

ANEKS IV

WNIOSKI NAUKOWE I PODSTAWY ZMIANY WARUNKÓW POZWOLENIA (POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących woklosporyny, wnioski naukowe przyjęte przez PRAC są następujące:

Biorąc pod uwagę dostępne dane z badań klinicznych dotyczące zmęczenia, spontaniczne zgłoszenia, w tym 237 przypadków o bliskim związku czasowym, 10 przypadków z dodatnim wynikiem odstawienia leku, PRAC uznaje związek przyczynowy pomiędzy woklosporyną a zmęczeniem za co najmniej uzasadnioną możliwość. PRAC uznał, że należy odpowiednio zmienić druki informacyjne produktów zawierających woklosporynę.

Komitet CHMP, po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC, zgadza się z ogólnymi wnioskami PRAC i uzasadnieniem zalecenia.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących woklosporyny CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) jako substancję czynną (substancje czynne) woklosporynę pozostaje niezmieniony, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Komitet CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu.