**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

▼Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## 1. NÁZOV LIEKU

Lupkynis 7,9 mg mäkké kapsuly

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá mäkká kapsula obsahuje 7,9 mg voklosporínu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá mäkká kapsula obsahuje 21,6 mg etanolu a 28,7 mg sorbitolu.

Lupkynis môže obsahovať stopové množstvá sójového lecitínu, pozri časť 4.4.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Mäkká kapsula (kapsula)
Ružové/oranžové oválne mäkké kapsuly s rozmermi približne 13 mm × 6 mm.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Lupkynis v kombinácii s mofetil-mykofenolátom je indikovaný dospelým pacientom na liečbu aktívnej lupusovej nefritídy (LN) triedy III, IV alebo V (vrátane zmiešanej triedy III/V a IV/V).

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu liekom Lupkynis má začať a sledovať kvalifikovaný lekár so skúsenosťami v diagnostike a liečbe lupusovej nefritídy.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 23,7 mg (tri 7,9 mg mäkké kapsuly) dvakrát denne.

Lupkynis sa odporúča podávať dôsledne čo najbližšie k 12-hodinovej schéme a s minimálne 8 hodinovým odstupom medzi jednotlivými dávkami. Ak sa vynechá dávka, má sa užiť čo najskôr do 4 hodín po vynechaní dávky; ak uplynie viac času ako 4 hodiny, má sa užiť ďalšia pravidelná dávka vo zvyčajnom plánovanom čase. Ďalšia dávka sa nemá zdvojnásobiť.

Lupkynis sa má používať v kombinácii s mofetil-mykofenolátom.

Lekári zhodnotia účinnosť liečby v časovom bode minimálne po 24 týždňoch a vykonajú primeranú analýzu rizika a prínosu pre pokračovanie liečby.

*Úprava dávky na základe eGFR*
Pred začatím liečby voklosporínom sa odporúča stanoviť východiskovú odhadovanú rýchlosť

glomerulárnej filtrácie (*estimated glomerular filtration rate,* eGFR) a hodnotiť ju každé dva týždne počas prvého mesiaca a potom každé štyri týždne.

Úprava dávky je potrebná u tých pacientov, u ktorých sa potvrdilo, že eGFR je znížená (t. j. dve po sebe nasledujúce hodnotenia v priebehu 48 hodín) a má hodnotu pod 60 ml/min/1,73 $m^2$. Ak eGFR zostáva ≥ 60 ml/min/1,73 $m^2$, nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri tabuľku 1).

**Tabuľka 1: Odporúčaná úprava dávky na základe eGFR**

| **Potvrdený pokles eGFR oproti východiskovej hodnote[1]** | **Odporúčanie** |
|---|---|
| ≥ 30 % zníženie | Zastavte podávanie voklosporínu. Po úprave eGFR znovu začnite liečbu dávkou 7,9 mg (1 kapsula) dvakrát denne a zvyšujte podľa tolerancie na základe funkcie obličiek. |
| > 20 % a < 30 % zníženie | Znížte dávku voklosporínu o 7,9 mg (1 kapsula) dvakrát denne. Zopakujte test do dvoch týždňov; ak sa pokles eGFR neupraví, znížte dávku o ďalších 7,9 mg (jedna kapsula) dvakrát denne. |
| ≤ 20 % zníženie | Udržiavajte aktuálnu dávku a sledujte. |

[1] Ak eGFR zostáva ≥ 60 ml/min/1,73 $m^2$ nie je potrebný žiaden zásah

U pacientov vyžadujúcich zníženie dávky sa odporúča opätovne zhodnotiť úprava eGFR do dvoch týždňov. U pacientov, u ktorých došlo k zníženiu dávky v dôsledku zníženia eGFR, sa má zvážiť zvýšenie dávky o 7,9 mg dvakrát denne pre každé meranie eGFR, ktoré je ≥ 80 % východiskovej hodnoty; počiatočná dávka sa nesmie prekročiť.

*Súbežné podávanie so stredne silnými inhibítormi CYP3A4*
Keď sa Lupkynis podáva súbežne so stredne silnými inhibítormi cytochrómu P450 (CYP)3A4 (napr. verapamil, flukonazol, diltiazem) denná dávka sa musí znížiť na 15,8 mg ráno a 7,9 mg večer (pozri časť 4.5).

*Porucha funkcie pečene*
U pacientov s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda A a B) je odporúčaná počiatočná dávka 15,8 mg dvakrát denne. Účinok voklosporínu u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C) sa nehodnotil a voklosporín sa v tejto populácii pacientov neodporúča (pozri časti 4.4 a 5.2).

*Porucha funkcie obličiek*
Odporúča sa dôsledné monitorovanie funkcie obličiek (pozri tabuľku 1 a časť 4.4). K dispozícii sú obmedzené údaje o použití Lupkynisu u pacientov s východiskovou hodnotou eGFR 30 až < 45 ml/min/1,73 $m^2$. Lupkynis sa odporúča používať iba u tých pacientov, u ktorých prínos preváži riziko, a to pri začiatočnej dávke 23,7 mg dvakrát denne.
Lupkynis sa neskúmal u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek (eGFR < 30 ml/min/1,73 $m^2$) a neodporúča sa u týchto pacientov, pokiaľ prínos nepreváži riziko. Ak sa používa, odporúčaná počiatočná dávka je 15,8 mg dvakrát denne (pozri časť 5.2).

*Starší pacienti*
Údaje o pacientoch s LN vo veku > 65 rokov sú obmedzené a o pacientoch vo veku > 75 rokov neexistujú žiadne údaje. Lupkynis sa neodporúča u pacientov vo veku > 75 rokov (pozri časť 5.2).

*Pediatrická populácia*
Bezpečnosť a účinnosť Lupkynisu u detí a dospievajúcich vo veku 5 až 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.
Neexistuje žiadne relevantné použitie Lupkynisu u detí mladších ako 5 rokov pri lupusovej nefritíde.

Spôsob podávania

Perorálne použitie

Mäkké kapsuly sa musia prehltnúť celé a môžu sa užívať s jedlom alebo bez jedla.
Lupkynis sa neodporúča užívať s grapefruitom ani grapefruitovou šťavou (pozri časť 4.5)

## 4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Súbežné podávanie voklosporínu so silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. ketokonazol, itrakonazol, klaritromycín) (pozri časť 4.5).

## 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Lymfómy a iné zhubné nádory

Imunosupresíva zvyšujú riziko vzniku lymfómov a iných malignít, najmä kože. Pacientom sa odporúča vyhýbať sa alebo obmedziť vystavenie slnečnému žiareniu a UV žiareniu bez ochrany.

Závažné infekcie

Imunosupresíva, vrátane voklosporínu, môžu zvyšovať riziko vzniku bakteriálnych, vírusových, plesňových a protozoálnych infekcií, vrátane oportúnnych infekcií, ktoré môžu byť závažné alebo smrteľné (pozri časť 4.8). Pacienti musia byť počas liečby voklosporínom dôkladne sledovaní kvôli infekciám. Ak sa vyskytne infekcia, prínos pokračovania podávania voklosporínu sa má posúdiť s ohľadom na riziko pokračujúceho podávania.

Renálna toxicita

Tak ako v prípade iných kalcineurínových inhibítorov, u pacientov liečených voklosporínom sa pozorovali nežiaduce reakcie akútneho zhoršenia funkcie obličiek alebo poklesu eGFR. Počas prvých štyroch týždňov liečby voklosporínom sa pozorovali hemodynamické zníženia eGFR (pozri časť 4.8). Tie možno zvládnuť úpravou dávky. Odporúča sa pravidelné sledovanie hladín eGFR (pozri časť 4.2).

Čistá aplázia červených krviniek

U pacientov liečených iným inhibítorom kalcineurínu sa hlásili prípady čistej aplázie červených krviniek (*pure red cell aplasia,* PRCA). Všetci títo pacienti mali rizikové faktory pre PRCA, ako je infekcia parvovírusom B19, primárne ochorenie alebo súbežné liečby spojené s PRCA. Mechanizmus PRCA v dôsledku inhibítorov kalcineurínu nebol objasnený. Ak sa PRCA diagnostikuje, je potrebné zvážiť ukončenie liečby Lupkynisom.

Hyperkaliémia

Pri inhibítoroch kalcineurínu, vrátane voklosporínu, sa hlásila hyperkaliémia, ktorá môže byť závažná a vyžaduje si liečbu (pozri časť 4.8). Súbežné užívanie liekov spojených s hyperkaliémiou (napr. diuretiká šetriace draslík, inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (*angiotensin converting enzyme*, ACE), blokátory receptorov angiotenzínu (*angiotensin receptor blockers*, ARBs) môže zvýšiť riziko hyperkaliémie. Odporúča sa, aby sa u pacientov počas liečby pravidelne monitorovali hladiny draslíka v sére.

Hypertenzia

Voklosporín môže spôsobiť alebo zhoršiť systémovú hypertenziu (pozri časť 4.8). Krvný tlak je potrebné monitorovať každé dva týždne počas prvého mesiaca po začatí liečby voklosporínom

a potom podľa klinickej indikácie. V prípade klinického zvýšenia krvného tlaku sa majú dodržiavať odporúčania v tabuľke 2.

**Tabuľka 2: Odporúčania na liečbu hypertenzie**

| **Krvný tlak** | **Odporúčanie** |
|---|---|
| Systolický tlak > 130 a ≤ 165 mmHg<br>a<br>Diastolický tlak > 80 a ≤ 105 mmHg | Môže sa začať/upraviť antihypertenzná liečba |
| Krvný tlak > 165/105 mmHg, so symptómami hypertenzie | Zastavte podávanie voklosporínu<br>a začnite/upravte antihypertenznú liečbu |

Predĺženie QT intervalu

Používanie voklosporínu v kombinácii s inými liekmi, o ktorých je známe, že predlžujú QTc interval, môže viesť ku klinicky významnému predĺženiu QT intervalu. Určité okolnosti môžu zvýšiť riziko výskytu *torsade de pointes* a/alebo náhleho úmrtia v súvislosti s používaním liekov, ktoré predlžujú QTc interval, vrátane bradykardie; hypokaliémie alebo hypomagneziémie; súbežného používania iných liekov, ktoré predlžujú QTc interval a prítomnosti vrodeného predĺženia QT intervalu.

Neurotoxicita

U pacientov, ktorí dostávajú imunosupresívnu liečbu, vrátane voklosporínu, existuje zvýšené riziko neurotoxicity (pozri časť 4.8). U pacientov je potrebné sledovať nový výskyt alebo zhoršenie neurologických symptómov vrátane záchvatov, tremoru alebo prejavov a symptómov naznačujúcich syndróm posteriornej reverzibilnej encefalopatie (*posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) a ak sa vyskytnú, je potrebné zvážiť zníženie alebo ukončenie liečby voklosporínom.

Porucha funkcie pečene

Voklosporín sa neskúmal u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C), a preto sa neodporúča jeho použitie v tejto populácii pacientov.

Očkovanie

Imunosupresíva môžu ovplyvniť odpoveď na očkovanie. Očkovanie počas liečby voklosporínom môže byť menej účinné. Je potrebné vyhnúť sa použitiu živých oslabených očkovacích látok.

Súbežné podávanie s inými liekmi

Súbežné podávanie voklosporínu so stredne silnými alebo silnými induktormi CYP3A4 sa neodporúča (pozri časť 4.5).
Bezpečnosť a účinnosť voklosporínu v kombinácii s cyklofosfamidom nebola stanovená.

Pomocné látky

*Etanol*
Tento liek obsahuje 21,6 mg alkoholu (etanolu) v každej mäkkej kapsule. Dávka 23,7 mg Lupkynisu preto obsahuje 64,8 mg etanolu. Množstvo v každej 23,7 mg dávke tohto lieku zodpovedá menej ako 2 ml piva alebo 1 ml vína. Malé množstvo alkoholu v tomto lieku nebude mať žiadne badateľné účinky.

*Sorbitol*
Tento liek obsahuje 28,7 mg sorbitolu v každej mäkkej kapsule. Musí sa vziať do úvahy aditívny účinok súbežne podávaných liekov obsahujúcich sorbitol (alebo fruktózu) a príjem sorbitolu (alebo fruktózy) v strave. Obsah sorbitolu v liekoch na perorálne použitie môže ovplyvniť biologickú

dostupnosť iných liekov na perorálne použitie podávaných súbežne.

*Sójový lecitín (potenciálny zvyšok z výrobného procesu)*
Tento liek môže obsahovať stopové množstvá sójového lecitínu. Pacienti, u ktorých sa vyskytli anafylaktické reakcie na sóju alebo arašidy, nesmú užívať tento liek.

## 4.5 Liekové interakcie a iné formy interakcie

Voklosporín sa metabolizuje prostredníctvom CYP3A4 a je inhibítorom P-glykoproteínu (P-gp) a polypeptidu transportujúceho organické anióny (OATP)1B1 a OATP1B3.

Potenciál iných liekov ovplyvniť expozíciu voklosporínu

Voklosporín sa metabolizuje prostredníctvom CYP3A4. Súbežné používanie liekov alebo rastlinných prípravkov, o ktorých je známe, že inhibujú alebo indukujú CYP3A4, môže ovplyvniť metabolizmus voklosporínu, a tým zvýšiť alebo znížiť hladiny voklosporínu v krvi.

*Inhibítory CYP3A4*
Expozícia voklosporínu bola 18,6-krát vyššia v prítomnosti silného inhibítora CYP3A4 ketokonazolu v porovnaní s voklosporínom podávaným samostatne. Súbežné podávanie voklosporínu so silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. ketokonazol, itrakonazol, klaritromycín) je kontraindikované (pozri časť 4.3).

Expozícia voklosporínu bola 2,71-krát vyššia v prítomnosti stredne silného inhibítora CYP3A4 verapamilu v porovnaní s voklosporínom podávaným samostatne. Ak sa voklosporín podáva súbežne so stredne silnými inhibítormi CYP3A4 (napr. verapamil, flukonazol, erytromycín, diltiazem, grapefruit a grapefruitový džús, pozri časť 4.2), znížte dávku na 15,8 mg ráno a 7,9 mg večer.

Mierne inhibítory CYP3A4 môžu zvýšiť expozíciu voklosporínu, no neuskutočnila sa žiadna *in vivo* štúdia. Pri súbežnom podávaní voklosporínu s miernymi inhibítormi CYP3A4 nie je potrebná žiadna úprava dávky, avšak pri začatí liečby miernym inhibítorom CYP3A4 sa odporúča dodatočné monitorovanie eGFR.

*Induktory CYP3A4*
Expozícia voklosporínu bola o 87 % nižšia a maximálna koncentrácia ($C_{max}$) o 68 % nižšia v prítomnosti silného induktora CYP3A4 rifampicínu (600 mg raz denne počas 10 po sebe nasledujúcich dní) v porovnaní s voklosporínom podávaným samostatne. Očakáva sa, že súbežné podávanie viacnásobných dávok stredne silných induktorov CYP3A4 bude mať za následok klinicky významné zníženie expozície voklosporínu.
Silné a stredne silné induktory CYP3A4 (napr. karbamazepín, fenobarbital, rifampicín, ľubovník bodkovaný, efavirenz) sa neodporúča podávať súbežne s voklosporínom (pozri časť 4.4). Mierne induktory CYP3A4 môžu tiež viesť k zníženej expozícii a potenciálne k zníženiu účinku, klinický význam však nie je známy.

Potenciál voklosporínu ovplyvniť expozíciu iným liekom

*P-gp substráty*
Voklosporín je inhibítorom P-glykoproteínu (P-gp). Súbežné podávanie voklosporínu s viacnásobnými dávkami digoxínu zvýšilo $C_{max}$ digoxínu 1,51-násobne a plochu pod krivkou (*area under the curve*, AUC) 1,25-násobne. Je potrebná opatrnosť v prípade súbežného podávania voklosporínu s citlivými substrátmi P-gp, najmä so substrátmi s úzkym terapeutickým indexom (napr. digoxín, dabigatranetexilát, fexofenadín), kde majú byť pacienti primerane sledovaní, ako je uvedené v označení príslušného lieku.

*Substráty OATP1B1/OATP1B3*
Voklosporín je inhibítor transportérov OATP1B1 a OATP1B3. V jednej klinickej štúdii zvýšilo súbežné podanie jednorazovej 40 mg dávky simvastatínu s 23,7 mg dvakrát denne (BID) voklosporínu

$C_{max}$ a AUC aktívneho metabolitu kyseliny simvastatínovej (citlivý substrát OATP1B1/OATP1B3) 3,1-násobne a 1,8-násobne, v uvedenom poradí. V tej istej štúdii nebola expozícia materského liečiva simvastatínu (ktorý je tiež substrátom BCRP) ovplyvnená z hľadiska AUC, zatiaľ čo $C_{max}$ sa zvýšila 1,6-násobne, čo je potenciálne možné pripísať interakcii medzi črevným BCRP a voklosporínom. Ak sa substráty OATP1B1/OATP1B3 (napr. simvastatín, atorvastatín, pravastatín, rosuvastatín) užívajú súbežne s voklosporínom, u pacientov sa majú sledovať nežiaduce udalosti, ako je myopatia a rabdomyolýza.

*BCRP substráty*
Voklosporín inhibuje proteín rezistencie voči rakovine prsníka (*breast cancer resistance protein*, BCRP) *in vitro*. Klinicky relevantnú inhibíciu intestinálneho BCRP nie je možné vylúčiť a voklosporín môže zvýšiť koncentráciu týchto substrátov *in vivo*. Keď sa používajú súčasne s voklosporínom, používanie substrátov BCRP monitorujte tam, kde malé zmeny koncentrácie môžu viesť k závažnej toxicite (napr. rosuvastatín).

*MMF*
Súbežné podávanie voklosporínu s mofetil-mykofenolátom (*mycophenolate mofetil,* MMF) nemalo klinicky významný vplyv na koncentrácie kyseliny mykofenolovej (*mycophenolic acid*, MPA) v krvi.

*Substráty CYP3A4*
Opakované perorálne podanie voklosporínu (0,4 mg/kg dvakrát denne) nemalo žiadny klinicky významný účinok na farmakokinetiku citlivého substrátu CYP3A4 midazolamu.

## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov (menej ako 300 ukončených gravidít) o použití voklosporínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Lupkynis sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

Dojčenie

V štúdii u 12 dojčiacich žien bola najvyššia odhadovaná dávka voklosporínu plne dojčeným dieťaťom, 1,4 % dávky upravenej podľa telesnej hmotnosti matky (pozri časť 5.2). Účinok voklosporínu u dojčených novorodencov/detí nie je známy.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť/prerušiť liečbu Lupkynisom sa musí urobiť po zohľadnení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

Neexistujú žiadne údaje o účinku voklosporínu na fertilitu u ľudí. V štúdiách na zvieratách sa pozorovali zmeny súvisiace s voklosporínom v mužskom reprodukčnom trakte (pozri časť 5.3).

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Lupkynis nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

## 4.8 Nežiaduce účinky

Zhrnutie bezpečnostného profilu

Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami pri používaní voklosporínu sú znížená eGFR (26,2 %)

a hypertenzia (19,1 %).

Najčastejšie hlásenými závažnými nežiaducimi reakciami pri používaní voklosporínu boli infekcie (10,1 %), akútne poškodenie obličiek (3 %) a hypertenzia (1,9 %).

Počas prvých 4 týždňov liečby voklosporínom sa často vyskytujú hemodynamické zníženia eGFR, ktoré sa následne stabilizujú, aj keď liečba pokračuje (pozri časť 4.4).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie, ktoré sa vyskytli u pacientov s LN, ktorí dostávali odporúčanú dávku voklosporínu s mediánom trvania liečby 1 rok v dvoch placebom kontrolovaných klinických štúdiách, sú zhrnuté v tabuľke 3.

Všetky nežiaduce reakcie sú uvedené podľa triedy orgánových systémov (*system organ class,* SOC) a frekvencie: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000) a neznáme (z dostupných údajov).

**Tabuľka 3: Nežiaduce reakcie**

| **Trieda orgánových systémov** | **Veľmi časté** | **Časté** |
|---|---|---|
| **Infekcie a nákazy** | Infekcia horných dýchacích ciest[1] | Chrípka<br>Herpes zoster<br>Gastroenteritída<br>Infekcia močových ciest |
| **Poruchy krvi a lymfatického systému** | Anémia | |
| **Poruchy metabolizmu a výživy** | | Hyperkaliémia<br>Znížená chuť do jedla |
| **Poruchy nervového systému** | Bolesť hlavy | Záchvat<br>Tremor |
| **Poruchy ciev** | Hypertenzia[2] | |
| **Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína** | Kašeľ | |
| **Poruchy gastrointestinálneho traktu** | Hnačka<br>Bolesť brucha[3] | Nevoľnosť<br>Hyperplázia ďasien[4]<br>Dyspepsia |
| **Poruchy kože a podkožného tkaniva** | | Alopécia<br>Hypertrichóza[5] |
| **Poruchy obličiek a močových ciest** | Pokles miery glomerulárnej filtrácie[6,7] | Akútne ochorenie obličiek[6]<br>Akútne poškodenie obličiek[6] |

1 Zahŕňa nasledujúce preferované výrazy (*Preferred Terms*, PTs): vírusová infekcia horných dýchacích ciest a bakteriálna infekcia horných dýchacích ciest
2 Zahŕňa nasledujúce PTs: zvýšený krvný tlak, zvýšený diastolický krvný tlak, diastolická hypertenzia
3 Zahŕňa nasledujúce PTs: bolesť v hornej časti brucha, nepríjemný pocit v bruchu
4 Zahŕňa nasledujúce PTs: zápal ďasien, krvácanie z ďasien, hypertrofia ďasien, opuch ďasien
5 Zahŕňa nasledujúce PTs: hypertrichóza, hirsutizmus
6 Zahŕňa PT poruchu obličiek
7 Zahŕňa PT zvýšenie hladiny kreatinínu v krvi

Popis vybraných nežiaducich reakcií

*Infekcie*
Celkový výskyt infekcií bol 62,2 % v skupine s voklosporínom a 54,9 % v skupine s placebom. Infekcie, ktoré sa vyskytovali najmenej u 5 % pacientov, ktorí užívali voklosporín a najmenej o 1 % častejšie ako u pacientov, ktorí užívali placebo, boli infekcia močových ciest, vírusová infekcia

horných dýchacích ciest, herpes zoster a gastroenteritída. Závažné infekcie sa vyskytli u 10,1 % pacientov s voklosporínom a u 10,2 % pacientov s placebom; najčastejšie boli zápal pľúc (voklosporín 4,1 %, placebo 3,8 %), gastroenteritída (voklosporín 1,5 %, placebo 0,4 %) a infekcia močových ciest (voklosporín 1,1 %, placebo 0,4 %). Závažné oportúnne infekcie sa vyskytli u 1,1 % pacientov s voklosporínom a 0,8 % pacientov s placebom. Smrteľné infekcie sa vyskytli u 0,7 % pacientov užívajúcich voklosporín a u 0,8 % pacientov užívajúcich placebo (pozri časť 4.4).

*Renálna toxicita*
Nežiaduce reakcie naznačujúce renálnu toxicitu, ktoré sa vyskytli s frekvenciou o ≥ 1 % vyššou u voklosporínu v porovnaní s placebom, boli znížená eGFR (26,2 % oproti 9,4 %), porucha funkcie obličiek (5,6 % oproti 2,6 %), akútne poškodenie obličiek (3,4 % oproti 0,8 %) a hyperkaliémia (1,9 % oproti 0,8 %). Závažné nežiaduce reakcie sa hlásili u 5,2 % pacientov s voklosporínom a u 3,4 % pacientov s placebom.
Najčastejšie nežiaduce reakcie vedúce k úprave dávky (zníženie dávky alebo dočasné prerušenie liečby) boli znížená eGFR (voklosporín 23,6 %, placebo 6,8 %), porucha funkcie obličiek (voklosporín 3,0 %, placebo 0,8 %) a akútne poškodenie obličiek (voklosporín 0,7 %, placebo 0). Najčastejšie nežiaduce reakcie vedúce k trvalému ukončeniu liečby liekom boli znížená eGFR (voklosporín 3,7 %, placebo 1,9 %) a porucha funkcie obličiek (voklosporín 1,9 %, placebo 1,5 %). Po znížení eGFR bol medián času do úpravy 49 dní u pacientov liečených voklosporínom s poklesom eGFR ≥ 20 %. Podobne u pacientov s poklesom eGFR o ≥ 30 % bol medián času do úpravy 102 dní na voklosporíne.

*Hypertenzia*
Hypertenzia sa hlásila u 19,1 % pacientov s voklosporínom a 8,6 % pacientov s placebom. Výskyt hypertenzie bol najvyšší počas prvých 4 týždňov liečby voklosporínom a následne klesal. Hypertenzia bola závažná u 1,1 % pacientov s voklosporínom a 0,8 % pacientov s placebom. Závažná hypertenzia sa vyskytla u 1,9 % pacientov s voklosporínom a 0,4 % pacientov s placebom.

Dlhodobá expozícia (až do 36 mesiacov)

Vzorec nežiaducich reakcií pri pokračujúcej liečbe (od 12 do 36 mesiacov) bol v súlade s tým, ktorý sa pozoroval počas prvého roka liečby; incidencia prevažnej väčšiny udalostí však bola v nasledujúcich rokoch nižšia. Celkový výskyt infekcií bol 49,1 % v skupine s voklosporínom a 43,0 % v skupine s placebom. Infekcie, ktoré sa vyskytli najmenej u 5 % pacientov, ktorí užívali voklosporín a najmenej o 1 % častejšie ako u pacientov, ktorí užívali placebo, boli infekcia močových ciest, infekcia horných dýchacích ciest, vírusová infekcia horných dýchacích ciest a gastroenteritída. Závažné infekcie sa vyskytli u 6,9 % pacientov s voklosporínom a 8,0 % pacientov s placebom. Najčastejšie boli koronavírusová infekcia (voklosporín 1,7 %, placebo 5,0 %) a vírusový zápal pľúc (voklosporín 1,7 %, placebo 0 %). Nežiaduce reakcie naznačujúce renálnu toxicitu, ktoré sa vyskytli s vyššou frekvenciou u voklosporínu v porovnaní s placebom, boli znížená eGFR (10,3 % oproti 5,0 %) a porucha funkcie obličiek (3,4 % oproti 2,0 %). Hypertenzia sa hlásila u 8,6 % pacientov s voklosporínom a 7,0 % pacientov s placebom.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

## 4.9 Predávkovanie

Hlásili sa prípady náhodného predávkovania voklosporínom; symptómy zahŕňali tremor a tachykardiu. V interakčnej štúdii u zdravých dobrovoľníkov viedlo súbežné podávanie ketokonazolu a voklosporínu k 18,6-násobnému zvýšeniu expozície voklosporínu a pozorovalo sa zvýšenie hladiny sérového kreatinínu, zníženie hladiny horčíka v sére a zvýšenie krvného tlaku. Symptómy predávkovania inými inhibítormi kalcineurínu (nepozorované pri voklosporíne) zahŕňajú bolesť hlavy, nevoľnosť a vracanie, infekcie, žihľavku, letargiu, zmeny hladín elektrolytov a zvýšenie hladiny

močovinového dusíka v krvi a alanínaminotransferázy.

Nie je dostupné žiadne špecifické antidotum na liečbu voklosporínom. Ak dôjde k predávkovaniu, je potrebné vykonať všeobecné podporné opatrenia a symptomatickú liečbu, vrátane dočasného zastavenia liečby voklosporínom a stanovenia hladiny močovinového dusíka v krvi, sérového kreatinínu, eGFR a alanínaminotransferázy.

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresíva, inhibítory kalcineurínu, ATC kód: L04AD03

Mechanizmus účinku

Voklosporín je imunosupresívum inhibujúce kalcineurín spôsobom závislým od dávky až do maximálnej dávky 1,0 mg/kg. Aktivácia lymfocytov zahŕňa zvýšenie intracelulárnych koncentrácií vápnika. Kalcineurín je fosfatáza závislá od vápnika/kalmodulínu, ktorej aktivita je potrebná na vyvolanie produkcie a proliferácie lymfokínov T-buniek. Imunosupresívna aktivita vedie k inhibícii proliferácie lymfocytov, produkcii cytokínov T-buniek a expresii povrchových antigénov aktivujúcich T-bunky.

Farmakodynamické účinky

*Elektrofyziológia srdca*
V randomizovanej, placebom a aktívnou látkou (moxifloxacín 400 mg) kontrolovanej štúdii s jednorazovou dávkou s paralelným dizajnom, sa zistil účinok na predĺženie QT intervalu závislý od dávky pri voklosporíne v rozsahu dávok 0,5 mg/kg až 4,5 mg/kg (až do 9-násobného pokrytia terapeutickej expozície). Účinok na predĺženie QT intervalu závislý od dávky sa pozoroval s časom do maximálneho zvýšenia QTc, ku ktorému došlo 4 až 6 hodín po podaní naprieč rôznymi úrovňami dávok. Maximálne priemerné zmeny QTcF korigované na placebo oproti východiskovej hodnote po dávke voklosporínu 0,5 mg/kg, 1,5 mg/kg, 3,0 mg/kg a 4,5 mg/kg boli 6,4 ms, 17,5 ms, 25,7 ms a 34,6 ms, v uvedenom poradí.

V samostatnej, randomizovanej, placebom kontrolovanej, skríženej štúdii u 31 zdravých jedincov sa po 7 dňoch liečby voklosporínom v dávkach 0,3 mg/kg, 0,5 mg/kg a 1,5 mg/kg dvakrát denne (približne 6-násobné pokrytie terapeutickej expozície) pozorovala absencia veľkého priemerného nárastu (t. j., > 20 ms). Mechanizmus účinku predlžovania QT intervalu pozorovaný v štúdiách s jednorazovou dávkou a opakovanou dávkou nie je známy.

Na základe údajov od pacientov s LN, ktorí dostávali voklosporín 23,7 mg alebo 39,5 mg dvakrát denne, regresná analýza zmeny QTcF korigovanej na placebo oproti východiskovej hodnote ukázala minimálny negatívny sklon (−0,065344 ms/ng/ml), ktorý sa štatisticky nelíši od sklonu 0 (p = 0,1042).

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Bezpečnosť a účinnosť voklosporínu sa skúmala v dvoch placebom kontrolovaných klinických skúšaniach (AURORA 1 a AURA-LV) u pacientov s LN triedy III alebo IV (samotná alebo v kombinácii s triedou V) alebo s čistou triedou V. Všetci pacienti dostávali základnú liečbu MMF (2 g/deň) a kortikosteroidy (až do celkovej dávky 1 g intravenózneho (i. v.) metylprednizolónu počas 1. a 2. dňa, po ktorej nasledovala počiatočná dávka perorálnych kortikosteroidov 25 mg/deň (alebo 20 mg/deň, ak telesná hmotnosť bola < 45 kg), znižujúca sa do 16. týždňa na 2,5 mg/deň.

Pacienti, ktorí ukončili štúdiu AURORA 1, mohli pokračovať v 2-ročnej pokračovacej štúdii (AURORA 2).

*Fáza 3 AURORA 1*
Štúdia AURORA bola prospektívna, randomizovaná, dvojito zaslepená štúdia fázy 3, porovnávajúca voklosporín 23,7 mg (zodpovedá dávke 0,37 mg/kg) dvakrát denne (n = 179) s placebom (n = 178) počas 52-týždňového obdobia liečby. Demografické charakteristiky pacientov v štúdii v dvoch liečebných skupinách boli dobre vyvážené. Priemerný vek bol 33 rokov (rozmedzie 18 až 72 rokov) a väčšinu pacientov tvorili ženy (87,7 %), z ktorých 81,8 % bolo vo fertilnom veku.
Väčšina pacientov boli belosi (36,1 %) alebo Aziati (30,5 %) a približne jedna tretina populácie v štúdii boli Hispánci alebo Latinoameričania. Priemerná hmotnosť bola 66,5 kg (rozmedzie 36 kg až 142 kg). Medián času od diagnózy systémového lupus erythematosus (*systemic lupus erythematosus*, SLE) bol 5,0 rokov a medián času od diagnózy LN bol 2,0 roky.

Pred vstupom do štúdie AURORA 1 dostala v minulosti väčšina pacientov (98 %) liečbu LN, pričom približne 55 % pacientov užívalo MMF pri skríningu. Podiel pacientov bez predchádzajúcej liečby LN bol veľmi nízky (2 %).

Primárny koncový ukazovateľ renálnej odpovede dosiahlo viac pacientov v skupine s voklosporínom ako v skupine s placebom (tabuľka 4).

**Tabuľka 4: AURORA 1 – Súhrn kľúčových koncových ukazovateľov účinnosti**

| | **Voklosporín (n = 179) n (%)** | **Placebo (n = 178) n (%)** | **Pomer pravdepodobnosti oproti placebu (95 % CI)** | **p-hodnota** |
|---|---|---|---|---|
| Renálna odpoveď v 52. týždni | 73 (40,8) | 40 (22,5) | 2,65 (1,64, 4,27) | < 0,001 |
| Renálna odpoveď v 24. týždni | 58 (32,4) | 35 (19,7) | 2,23 (1,34, 3,72) | = 0,002 |
| Čiastočná renálna odpoveď* v 24. týždni | 126 (70,4) | 89 (50,0) | 2,43 (1,56, 3,79) | < 0,001 |
| Čiastočná renálna odpoveď* v 52. týždni | 125 (69,8) | 92 (51,7) | 2,26 (1,45, 3,51) | < 0,001 |

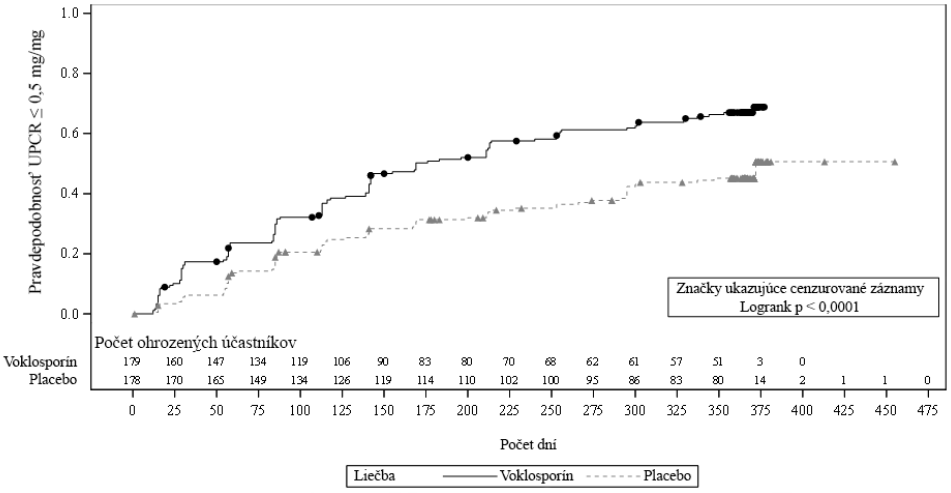
* Čiastočná renálna odpoveď definovaná ako 50 % zníženie UPCR.
Poznámky: CI (*Confidence interval*)= interval spoľahlivosti; UPCR (*Urine protein to creatinine ratio*) = pomer bielkovín ku kreatinínu v moči

Celkový podiel pacientov, ktorí dosiahli každú zo zložiek hodnotených pre primárny koncový ukazovateľ v 52. týždni v skupine s voklosporínom oproti placebu, bol:

- pomer bielkovín ku kreatinínu v moči (*urine protein to creatinine ratio*, UPCR) ≤ 0,5 mg/mg: 45,3 % oproti 23,0 %
- s normálnou stabilnou funkciou obličiek (definovaná ako eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 $m^2$ alebo bez potvrdeného poklesu eGFR o > 20 % od východiskovej hodnoty): 82,1 % oproti 75,8 %
- pri podávaní nepretržitých nízkych dávok steroidov (nie viac ako 10 mg počas ≥ 3 po sebe nasledujúcich dní alebo celkovo počas ≥ 7 dní počas 44. až 52. týždňa): 87,2 % oproti 85,4 %
- a bez akejkoľvek záchrannej liečby na LN: 91,1 % oproti 86,5 %

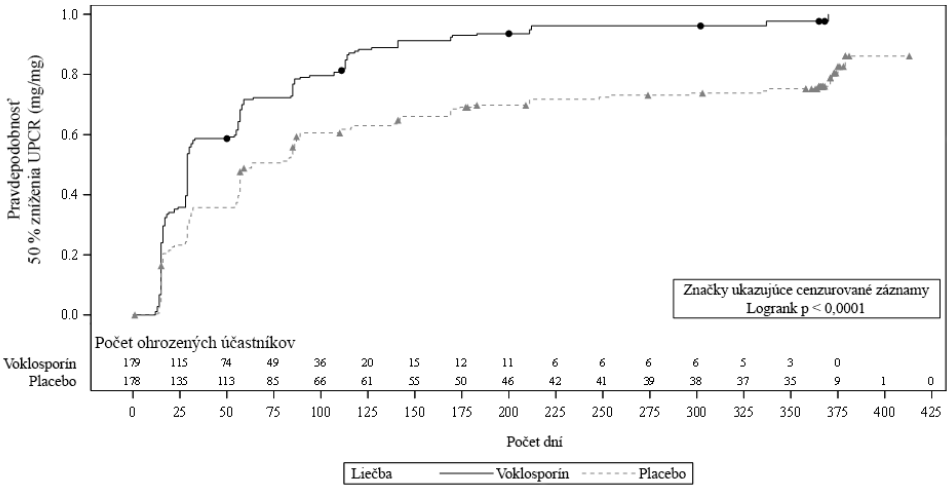
UPCR ≤ 0,5 mg/mg dosiahlo viac pacientov v skupine s voklosporínom ako v skupine s placebom (64,8 % oproti 43,8 %) a čas do UPCR ≤ 0,5 mg/mg bol významne kratší pri liečbe voklosporínom (medián času: 169 dní oproti 372 dňom pri liečbe placebom; miera rizika (*hazard ratio*, HR) 2,02; 95 % CI: 1,51, 2,70; p < 0,001).

**Obrázok 1: Kaplanova-Meierova krivka času potrebného do UPCR ≤ 0,5 mg/mg (v dňoch)**




Čas potrebný na dosiahnutie 50 % zníženia UPCR bol výrazne kratší v skupine s voklosporínom ako v skupine s placebom (HR 2,05; 95 % CI: 1,62, 2,60; p < 0,001). Medián času do 50 % zníženia UPCR bol 29 dní s voklosporínom oproti 63 dňom s placebom (obrázok 2).

**Obrázok 2: Kaplanova-Meierova krivka času potrebného do 50 % zníženia UPCR od východiskovej hodnoty (v dňoch)**




Viac ako 80 % pacientov v štúdii AURORA 1 dosiahlo zníženie dávky perorálneho kortikosteroidu na ≤ 2,5 mg/deň v 24. týždni a táto dávka bola udržaná u viac ako 75 % pacientov v 52. týždni.

*Fáza 3 AURORA 2*
Štúdia AURORA 2 bola pokračujúcou štúdiou na vyhodnotenie dlhodobej bezpečnosti a účinnosti voklosporínu u pacientov, ktorí ukončili liečbu v štúdii AURORA 1. Pacienti zostali na rovnakej liečbe a dávke voklosporínu (n = 116) alebo placeba (n = 100) ako na konci štúdie AURORA 1 a pokračovali v liečbe najviac ďalšie 2 roky. Štúdiu dokončilo viac ako 85 % pacientov (voklosporín: 87,1 %; placebo 85,0 %); 79,3 % pacientov s voklosporínom a 73 % pacientov s placebom dostávalo na konci štúdie stále skúšanú liečbu.

Podiel pacientov s renálnou odpoveďou v 36. mesiaci bol 33 % (59/179) v skupine s voklosporínom a 22 % (39/178) v skupine s placebom (*intention to treat*, ITT, AURORA 1) a 51 % (59/116) v skupine s voklosporínom a 39 % (39/100) v skupine s placebom (ITT, AURORA 2).

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Lupkynisom v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie pre LN (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Po perorálnom podaní (voklosporín 23,7 mg dvakrát denne) je medián času na dosiahnutie maximálnych koncentrácií v celej krvi ($C_{max}$) 1,5 hodiny (rozmedzie: 0,75 hodiny až 2 hodiny). Pri dávkovacom režime dvakrát denne sa rovnovážny stav voklosporínu dosiahne po 6 dňoch a voklosporín sa v porovnaní s jednorazovou dávkou akumuluje približne 2-násobne. V rovnovážnom stave bola priemerná $C_{max}$ v celej krvi 120 ng/ml (32 % CV) a najnižšia hodnota pred podaním dávky pre voklosporín 15,0 ng/ml (49 % CV). Údaje *in vitro* skúmajúce, či je voklosporín substrátom efluxných transportérov P-gp alebo BCRP, nie sú presvedčivé, avšak klinicky významné účinky inhibítorov P-gp/BCRP sa neočakávajú.

Súbežné podávanie voklosporínu s jedlom znížilo rýchlosť aj rozsah absorpcie. $C_{max}$ a AUC voklosporínu sa znížili o 53 % a 25 %, keď sa podával s jedlom s vysokým obsahom tuku a o 29 % a 15 %, keď sa podával s jedlom s nízkym obsahom tuku. Tieto zmeny sa nepovažujú za klinicky významné. Voklosporín sa preto môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

Distribúcia

Voklosporín sa z 97 % viaže na plazmatické bielkoviny. Voklosporín sa extenzívne ukladá do červených krviniek a distribúcia medzi celou krvou a plazmou závisí od koncentrácie a teploty. Populačná farmakokinetická analýza u pacientov viedla k zdanlivému distribučnému objemu ($V_{ss}$/F) 2 154 l.

Biotransformácia

Voklosporín sa v značnej miere metabolizuje, prevažne prostredníctvom CYP3A4, pričom vytvára oxidačné metabolity. Voklosporín je po jednorazovej dávke [14C]-voklosporínu hlavnou cirkulujúcou zložkou. Jeden hlavný metabolit sa pozoroval v celej ľudskej krvi a predstavoval 16,7 % celkovej expozície. Neočakáva sa, že hlavný metabolit prispieva k farmakologickej aktivite voklosporínu, pretože v teste proliferácie lymfocytov bol hlásený ako približne 8-krát menej účinný a má nižšiu expozíciu ako voklosporín.

Eliminácia

Priemerný zdanlivý klírens v rovnovážnom stave ($CL_{ss}$/F) po voklosporíne 23,7 mg dvakrát denne je 63,6 l/h (37,5 % CV). Priemerný terminálny polčas rozpadu ($t_{½}$) v rovnovážnom stave je približne 30 hodín (rozmedzie: 24,9 hodín až 36,5 hodín).

Po jednorazovom perorálnom podaní 70 mg [$^{14}$C]-voklosporínu sa 94,8 % rádioaktivity zachytilo do 168 hodín po dávke: 92,7 % sa vylúčilo v stolici (vrátane 5 % vo forme nezmeneného voklosporínu) a 2,1 % sa vylúčilo v moči (vrátane 0,25 % vo forme nezmeneného voklosporínu).

Linearita/nelinearita

U zdravých dobrovoľníkov sa pozorovala nelinearita medzi dávkou a expozíciou na dolnom konci sledovaného rozsahu dávok (0,25 mg/kg až 1,5 mg/kg dvakrát denne), čo malo relatívne malý vplyv na farmakokinetiku. Faktor úmernosti dávky bol vždy nižší ako 1,5. Táto nelinearita sa nezistila v rozsahu dávok študovaných u pacientov s LN.

Farmakokinetika v špeciálnych populáciách

*Porucha funkcie obličiek*
V klinických štúdiách sa funkcia obličiek monitorovala pomocou eGFR a dávky sa upravovali na základe vopred definovaného protokolu pre úpravy dávok. Zaradení pacienti s LN mali východiskovú hodnotu eGFR > 45 ml/min/1,73 $m^2$. Úpravy dávkovania sa musia riadiť odporúčaniami uvedenými v tabuľke 1.

Štúdia zameraná na poruchu funkcie obličiek odhalila, že po jednorazových a opakovaných dávkach voklosporínu boli hodnoty $C_{max}$ a AUC u dobrovoľníkov s miernou (klírens kreatinínu ($CL_{Cr}$) 60 ml/min až 89 ml/min podľa odhadu Cockcrofta Gaulta) a stredne závažnou ($CL_{Cr}$ 30 ml/min až 59 ml/min) poruchou funkcie obličiek podobné v porovnaní s dobrovoľníkmi s normálnou funkciou obličiek ($CL_{Cr} \geq 90$ ml/min). Po jednorazovej dávke voklosporínu u dobrovoľníkov so závažnou poruchou funkcie obličiek ($CL_{Cr} < 30$ ml/min) sa $C_{max}$ zvýšila 1,5-násobne a AUC 1,7-násobne. Vplyv konečného štádia renálneho ochorenia (*effect of end-stage renal disease*, ESRD) s hemodialýzou alebo bez hemodialýzy na farmakokinetiku voklosporínu nie je známy (pozri časť 4.2).

*Porucha funkcie pečene*
Štúdia zameraná na poruchu funkcie pečene porovnávala systémovú expozíciu voklosporínu u pacientov s miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda A a B) oproti zdravým kontrolným účastníkom s normálnou funkciou pečene. U pacientov s miernou a stredne závažnou poruchou funkcie pečene sa $C_{max}$ voklosporínu zvýšil 1,5-násobne a $AUC_{0-48}$ približne 2-násobne (pozri časť 4.2). Voklosporín sa nehodnotil u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C) a jeho použitie u týchto pacientov sa neodporúča (pozri časť 4.4).

*Vek, pohlavie, rasa a telesná hmotnosť*
Populačná farmakokinetická analýza hodnotiaca účinky veku, pohlavia, rasy a telesnej hmotnosti nenaznačila žiaden klinicky významný vplyv týchto kovariancií na expozíciu voklosporínu.

*Dojčenie*
Po podaní jednorazovej dávky voklosporínu 23,7 mg dojčiacim dobrovoľníčkam (pozri časť 4.6) sa do materského mlieka vylúčilo priemerne 0,00472 mg voklosporínu za 48 hodín, pričom 80 % sa vylúčilo do 12 hodín. Údaje ukázali, že pomer expozície voklosporínu v mlieku a v krvi matky bol v rozsahu od 0,42 do 0,95. Pri príjme materského mlieka 200 ml/kg/deň bola najvyššia relatívna dávka pre dojča 1,4 % dávky upravenej podľa telesnej hmotnosti matky.

## 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nežiaduce reakcie, ktoré neboli pozorované v klinických štúdiách, ale boli pozorované u zvierat pri expozíciách podobných klinickým a s možným významom pre klinické použitie, boli tieto:

Štúdie s opakovanou dávkou na zvieratách preukázali neurohistologické nálezy gliózy a perivaskulárnych infiltrátov v mozgu a mieche u potkanov, ale nie u psov ani opíc. Tieto nálezy sa nepozorovali pri dávkach približne 0,3-násobku maximálnej odporúčanej dávky pre ľudí (*maximum recommended human dose*, MRHD) 23,7 mg voklosporínu dvakrát denne na základe expozície lieku (AUC).

V 39-týždňovej perorálnej toxikologickej štúdii na opiciach cynomolgus sa malígne lymfómy vyskytli pri dávke 150 mg/kg/deň (dávka približne 4-krát vyššia pre samce a 7-krát vyššia pre samice ako MRHD na základe expozície lieku (AUC)). Pri tejto dávke sa u opíc vyskytli vysoké hladiny imunosupresie, čo naznačovali maximálne hladiny inhibície kalcineurínu ($E_{max}$) vyššie ako 80 %. Pre samce a samice zvierat bola hladina bez pozorovaného nepriaznivého účinku (*no-observed-adverse-effect level*, NOAEL) pre tento nález 75 mg/kg/deň (približne 4-násobok MRHD na základe expozície lieku (AUC)).

V konvenčných štúdiách genotoxicity sa nepozorovali žiadne mutagénne ani genotoxické účinky voklosporínu.

V 2-ročnej štúdii karcinogenity na myšiach s perorálnym voklosporínom sa pozoroval zvýšený výskyt malígneho lymfómu pri najvyššej testovanej dávke (30 mg/kg/deň; približne 7,5-násobok MRHD na základe expozície lieku (AUC)). Tento výsledok sa považuje za sekundárny k imunosupresii súvisiacej s voklosporínom. NOAEL bola 10 mg/kg/deň (približne 1-násobok MRHD na základe expozície lieku (AUC)).

V štúdii fertility na potkanoch so zmesou voklosporínu a jeho cis-izoméru v pomere 50:50 sa pri dávke 25 mg/kg/deň zaznamenal pokles hmotnosti mužských reprodukčných orgánov, vrátane cauda epididymis, epididymis, semenných vačkov, prostaty a semenníkov. NOAEL pre tieto nálezy bola 10 mg/kg/deň (približne 5-násobok MRHD na základe expozície lieku (AUC)). Parametre párenia a plodnosti, pohyblivosť, počet a hustota spermií, počet estrálnych štádií za 14 dní a parametre cisárskeho rezu neboli ovplyvnené. Zníženie hmotnosti prostaty a semenníkov sa pozorovalo aj v 13-týždňových a 26-týždňových štúdiách toxicity s opakovanou perorálnou dávkou 25 mg/kg/deň a 10 mg/kg/deň 50:50 zmesi voklosporínu a jeho cis-izoméru, alebo 18-násobok a 7-násobok MRHD na základe expozície lieku (AUC). NOAEL pre tieto účinky v 26-týždňovej štúdii s opakovou dávkou bola 2,5 mg/kg/deň (približne 1-násobok MRHD na základe expozície lieku (AUC)).

Štúdie embryofetálneho vývoja sa uskutočnili so zmesou voklosporínu a jeho cis-izoméru v pomere 50:50 u potkanov a králikov a s voklosporínom u králikov. Embryo-fetálna toxicita sa pozorovala len pri dávkach, ktoré boli asociované s materskou toxicitou (približne 15-násobok a 1-násobok MRHD na základe expozície lieku (AUC), u potkanov a králikov, v uvedenom poradí). Účinky na matku zahŕňali zmeny telesnej hmotnosti a/alebo opuchy mliečnych žliaz, zatiaľ čo účinky na plod zahŕňali mierne zníženie telesnej hmotnosti a súvisiace variácie vývoja kostry. V štúdiách sa nezaznamenali žiadne malformačné účinky. NOAEL boli u potkanov 10 mg/kg/deň a u králikov 1 mg/kg/deň (približne 7-násobok MRHD u potkanov a 0,01-násobok MRHD u králikov, na základe expozície lieku (AUC)).

V prenatálnej a postnatálnej vývojovej štúdii u potkanov spôsobovala materská toxicita pri dávke 25 mg/kg/deň 50:50 zmesi voklosporínu a jeho cis-izoméru (približne 17-násobok MRHD na základe expozície lieku (AUC)) oneskorený pôrod (dystokia), čo viedlo k zníženiu priemerného počtu odrodených a prežívajúcich mláďat na vrh. Táto dávka bola spojená s toxicitou pre matku spôsobenou zníženým prírastkom telesnej hmotnosti. Nepozorovali sa žiadne nežiaduce účinky na samice či ich mláďatá pri dávkach predstavujúcich približne 3-násobok MRHD a menej (na základe expozície lieku (AUC) s NOAEL perorálnej dávky u matky 10 mg/kg/deň). Nezistili sa žiadne účinky na behaviorálny ani fyzický vývoj alebo reprodukčnú výkonnosť mláďat samcov či samíc. Dávka bez účinku na pôrod a prežitie mláďat bola 10 mg/kg/deň.

Po perorálnom podaní [$^{14}$C ]-voklosporínu dojčiacim potkanom sa rádioaktivita z lieku rýchlo distribuovala do mlieka. Ak je liek prítomný v mlieku zvierat, je pravdepodobné, že sa bude nachádzať aj v ľudskom mlieku.

## 6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

<u>Obsah kapsuly</u>

Etanol
Vitamín E (E307) polyetylénglykol sukcinát (tokofersolan)
Polysorbát 40
Triglyceridy so stredne dlhým reťazcom

Obal kapsuly

Želatína
Sorbitol
Glycerín
Purifikovaná voda
Oxid titaničitý (E171)
Oxid železitý, červený (E172)
Oxid železitý, žltý (E172)

Technologické pomocné látky

Sójový lecitín

### 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

### 6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v pôvodnom blistri na ochranu pred vlhkosťou.

### 6.5 Druh obalu a obsah balenia

Mäkké kapsuly sú dostupné v hliníkových blistroch tvarovaných za studena, s laminovanou zadnou stranou a viečkom, ktoré sú spolu tepelne utesnené. Každý blister obsahuje 18 mäkkých kapsúl. Jedna škatuľka obsahuje 180 alebo 576 mäkkých kapsúl.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### 6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## 7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

## 8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/22/1678/001 (180 mäkkých kapsúl)
EU/1/22/1678/002 (576 mäkkých kapsúl)

## 9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 15. september 2022

## 10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

# PRÍLOHA II

**A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

**B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

**C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

**D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ (ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu (výrobcov) zodpovedného (zodpovedných) za uvoľnenie šarže

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

## B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na obmedzený lekársky predpis (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

## C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

## D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:
- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

**PRÍLOHA III**

**OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

# A. OZNAČENIE OBALU

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**ŠKATUĽKA**

## 1. NÁZOV LIEKU

Lupkynis 7,9 mg mäkké kapsuly
voklosporín

## 2. LIEČIVO

Každá mäkká kapsula obsahuje 7,9 mg voklosporínu.

## 3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje alkohol (etanol), sorbitol a môže obsahovať stopové množstvá sójového lecitínu.

## 4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Mäkká kapsula
180 mäkkých kapsúl
576 mäkkých kapsúl

## 5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Perorálne použitie
Mäkké kapsuly prehltnite celé.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

## 6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

## 7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

## 8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

## 9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom blistri na ochranu pred vlhkosťou.

## 10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

## 11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

## 12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/22/1678/001 (180 mäkkých kapsúl)
EU/1/22/1678/002 (576 mäkkých kapsúl)

## 13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

## 14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

## 15. POKYNY NA POUŽITIE

## 16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

lupkynis 7,9 mg

## 17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

## 18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**BLISTER**

## 1. NÁZOV LIEKU

Lupkynis 7,9 mg kapsula
voklosporín

## 2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Otsuka

## 3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

## 4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

## 5. INÉ

## B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

**Písomná informácia pre používateľa**

**Lupkynis 7,9 mg mäkké kapsuly**

voklosporín

▼Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Lupkynis a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Lupkynis
3. Ako užívať Lupkynis
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Lupkynis
6. Obsah balenia a ďalšie informácie


## 1. Čo je Lupkynis a na čo sa používa

Lupkynis obsahuje účinnú látku voklosporín. Používa sa na liečbu lupusovej nefritídy (zápal obličiek spôsobený lupusom) u dospelých vo veku od 18 rokov.

Aktívna zložka lieku Lupkynis je jednou zo skupiny liekov známych ako inhibítory kalcineurínu, ktoré možno použiť na kontrolu imunitnej odpovede vášho tela (imunosupresíva). Pri lupuse imunitný systém (prirodzená obrana tela) omylom napáda časti vášho tela vrátane obličiek (lupusová nefritída). Znížením odpovede imunitného systému liek znižuje zápal vašich obličiek a zmierňuje príznaky, ako sú opuchy nôh, členkov alebo chodidiel, vysoký krvný tlak, únava, a zároveň zlepšuje funkciu obličiek.

## 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Lupkynis

**Neužívajte Lupkynis**
- ak ste alergický na voklosporín alebo ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak užívate iné lieky, ako sú tablety ketokonazolu (používané na liečbu Cushingovho syndrómu, keď telo produkuje nadbytok kortizolu), itrakonazol alebo klaritromycín (používané na liečbu niektorých plesňových a bakteriálnych infekcií).

**Upozornenia a opatrenia**
Ak sa vás týka niektorý z nasledujúcich prípadov, predtým, ako začnete užívať Lupkynis, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika:
- ak sa vaše ochorenie obličiek zhorší, možno bude potrebné zmeniť vašu dávku tohto lieku. Váš lekár bude pravidelne kontrolovať, ako dobre fungujú vaše obličky;
- ak máte rizikové faktory pre čistú apláziu červených krviniek (*pure red cell aplasia*, PRCA) -

zriedkavú poruchu, pri ktorej kostná dreň nevytvára dostatok červených krviniek. Takýmito rizikovými faktormi sú predchádzajúca infekcia parvovírusom B19 alebo iné liečby v minulosti, ktoré môžu spôsobiť PRCA;
- Ak trpíte vysokým krvným tlakom alebo sa u vás rozvinie vysoký krvný tlak. Váš lekár vám bude každé dva týždne počas prvého mesiaca a potom pravidelne kontrolovať krvný tlak. Možno vám poskytne liek na zníženie krvného tlaku alebo vám povie, aby ste prestali užívať tento liek.
- Tento liek môže zvyšovať riziko ochorení nervového systému, ako je bolesť hlavy, triaška, zmeny videnia, záchvaty, zmätenosť alebo slabosť jednej či viacerých končatín. Ak spozorujete niektorý z týchto nových príznakov alebo zhoršenie už existujúcich príznakov, váš lekár môže zvážiť ukončenie užívania alebo zníženie dávky tohto lieku (pozri časť 4).
- Ak sa plánujete dať očkovať alebo ste boli očkovaní v priebehu posledných 30 dní. Tento liek môže ovplyvniť odpoveď na očkovanie. Očkovanie počas liečby týmto liekom môže byť menej účinné.
- Neužívajte tento liek, ak sa u vás v minulosti vyskytli náhle život ohrozujúce alergické reakcie (anafylaktické reakcie) na sóju alebo arašidy.

Tento liek môže zvyšovať hladinu draslíka vo vašej krvi, čo môže byť závažné a môže si vyžadovať liečbu. Váš lekár vám bude počas liečby pravidelne kontrolovať hladiny draslíka.

Tento liek sa neskúmal u pacientov so závažnými problémami pečene. Preto sa u týchto pacientov neodporúča.

Tento liek môže ovplyvniť elektrickú aktivitu vášho srdca (predĺženie QT intervalu). To môže viesť k závažnej poruche srdcového rytmu. Skorými príznakmi sú závrat a mdloba.

**Slnečné žiarenie a UV žiarenie**
Tento liek môže zvyšovať riziko vzniku určitých typov rakoviny, najmä rakoviny kože. Vyhýbajte sa alebo obmedzte vystavenie sa slnečnému žiareniu a UV žiareniu nosením vhodného ochranného odevu a častou aplikáciou opaľovacieho krému s vysokým ochranným faktorom.

**Infekcie**
Tento liek môže zvyšovať riziko vzniku infekcií, z ktorých niektoré môžu byť závažné alebo dokonca smrteľné. Ak máte akékoľvek prejavy infekcie, ako je horúčka, zimnica alebo bolesť hrdla, kontaktujte svojho lekára. Váš lekár rozhodne, či musíte prestať užívať tento liek (pozri časť 4).

**Deti a dospievajúci**
Neužívajte tento liek, ak máte menej ako 18 rokov, pretože v tejto vekovej skupine nebol liek skúmaný.

**Starší pacienti**
Tento liek sa neodporúča, ak máte viac ako 75 rokov, pretože v tejto vekovej skupine nebol liek skúmaný.

**Iné lieky a Lupkynis**
Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Povedzte svojmu lekárovi najmä, ak užívate:
- lieky používané na liečbu plesňových infekcií, ako je itrakonazol a flukonazol.
- lieky používané na liečbu Cushingovho syndrómu (keď telo produkuje nadbytok kortizolu), ako sú tablety ketokonazolu.
- lieky používané na liečbu vysokého krvného tlaku alebo srdcových problémov, ako je digoxín, diltiazem a verapamil.
- lieky na prevenciu tvorby krvných zrazenín, ako je dabigatranetexilát.
- lieky používané na liečbu epilepsie, ako je karbamazepín a fenobarbital.
- rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný, používané na liečbu miernej depresie.

- lieky na zmiernenie príznakov spojených so sezónnou alergickou nádchou, ako je fexofenadín.
- antibiotické lieky používané na liečbu bakteriálnych infekcií, ako je rifampicín, klaritromycín a erytromycín.
- lieky, ktoré znižujú hladinu cholesterolu, ako je simvastatín, atorvastatín, rosuvastatín a pravastatín.
- lieky používané na liečbu infekcií HIV, ako je antiretrovírusový efavirenz.

**Lupkynis a jedlo a nápoje**
Tento liek sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla. Počas liečby týmto liekom sa vyhýbajte konzumácii grapefruitu a pitiu grapefruitovej šťavy, pretože to môže ovplyvniť účinok lieku.

**Tehotenstvo dojčenie a plodnosť**
Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek.

Tento liek sa neodporúča užívať počas tehotenstva a u žien v plodnom veku, ktoré nepoužívajú antikoncepciu.

Povedzte svojmu lekárovi, ak dojčíte. Tento liek môže prejsť do materského mlieka a nie je známe, či tento liek môže ovplyvniť vaše dieťa. Váš lekár s vami prediskutuje, či počas dojčenia ukončiť liečbu týmto liekom, alebo ukončiť dojčenie.

Neexistujú žiadne údaje o účinku tohto lieku na plodnosť u ľudí.

**Vedenie vozidiel a obsluha strojov**
Neočakáva sa, že Lupkynis bude mať vplyv na vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

**Lupkynis obsahuje alkohol**
Tento liek obsahuje 21,6 mg alkoholu (etanolu) v každej mäkkej kapsule. Dávka 3 kapsúl Lupkynisu preto obsahuje 64,8 mg etanolu, čo zodpovedá menej ako 2 ml piva alebo 1 ml vína. Takéto malé množstvo alkoholu v tomto lieku nebude mať žiadne badateľné účinky.

**Lupkynis obsahuje sorbitol**
Tento liek obsahuje 28,7 mg sorbitolu v každej mäkkej kapsule.

**Lupkynis môže obsahovať sójový lecitín**
Tento liek môže obsahovať stopové množstvá sójového lecitínu. Ak sa u vás vyskytujú anafylaktické reakcie na sóju alebo arašidy, tento liek nesmiete použiť.

## 3. Ako užívať Lupkynis

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povie váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná dávka Lupkynisu sú tri kapsuly dvakrát denne, užívané ústami.

Kapsuly sa musia prehltnúť celé a môžu sa užívať s jedlom alebo bez jedla.

Denné dávky užívajte každý deň približne v rovnakom čase, s odstupom najmenej 8 hodín a ideálne s odstupom čo najbližšie k 12 hodinám (napríklad o 8:00 ráno a o 20:00 večer).

Tento liek sa má používať v kombinácii s iným imunosupresívnym liekom, mofetil-mykofenolátom.

**Ak užijete viac Lupkynisu, ako máte**
Ak náhodne užijete príliš veľa kapsúl, ihneď kontaktujte lekára alebo choďte na najbližšie pohotovosť v nemocnici. Príznaky predávkovania môžu zahŕňať rýchly tlkot srdca a tras (nekontrolované chvenie

alebo tras v jednej alebo viacerých častiach tela).

**Ak zabudnete užiť Lupkynis**
Ak vynecháte dávku, užite ju čo najskôr do 4 hodín od vynechania dávky. Ak od času, kedy zvyčajne užívate liek, prešli viac ako 4 hodiny, túto dávku vynechajte a užite ďalšiu pravidelnú dávku užívanú vo zvyčajnom čase. Nepoužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

**Ak prestanete užívať Lupkynis**
Neprestaňte užívať tento liek pokiaľ vám to nepovie váš lekár.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

## 4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Pri užívaní tohto lieku sa môžu vyskytnúť nasledujúce vedľajšie účinky:

**<u>Závažné vedľajšie účinky</u>**

Ak sa u vás vyskytne ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov, okamžite vyhľadajte lekársku pomoc. Váš lekár vám môže odporučiť prestať užívať tento liek alebo znížiť dávku.

**Veľmi časté** (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 osôb)
- príznaky infekcie (ako je horúčka, bolesti tela, pocit únavy, kašeľ alebo kýchanie, nevoľnosť, vracanie alebo hnačka)

**Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)
- novo sa rozvíjajúce príznaky nervových alebo mozgových problémov, ako sú záchvaty

**<u>Ďalšie vedľajšie účinky</u>**

**Veľmi časté** (môžu postihnúť viac ako 1 z 10 osôb)
- infekcia v hornej časti hrudníka
- zníženie počtu červených krviniek, ktoré môže spôsobiť bledosť kože a spôsobiť slabosť alebo dýchavičnosť (anémia)
- bolesť hlavy
- zvýšený krvný tlak
- kašeľ
- hnačka
- bolesť brucha
- zmeny vo fungovaní obličiek, ktoré môžu znížiť množstvo vytvoreného moču a môžu spôsobiť nové alebo zhoršiť opuchy nôh alebo chodidiel

**Časté** (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)
- infekcie, ktoré môžu byť buď bakteriálne, ako sú infekcie močových ciest, alebo vírusové, ako je pásový opar
- zápal žalúdka a čriev
- chrípka
- zvýšené hladiny draslíka pozorované vo vyšetrení krvi
- znížená chuť do jedla
- tras
- pocit choroby
- abnormálny opuch, krvácanie a/alebo zápal ďasien
- poruchy trávenia
- strata vlasov

- nadmerný a/alebo abnormálny rast vlasov na ktorejkoľvek časti tela

**Hlásenie vedľajších účinkov**
Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

## 5. Ako uchovávať Lupkynis

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.
Tento liek nepoužívajte po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na škatuľke a blistri po „EXP“. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.
Uchovávajte v pôvodnom blistri na ochranu pred vlhkosťou.
Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## 6. Obsah balenia a ďalšie informácie

**Čo Lupkynis obsahuje**
- Liečivo je voklosporín. Každá mäkká kapsula Lupkynisu obsahuje 7,9 mg voklosporínu.
- Ďalšie zložky sú:
  *Obsah kapsuly*: etanol, vitamín E (E307), polyetylénglykol sukcinát (tokofersolan), polysorbát 40 a triglyceridy so stredne dlhým reťazcom
  *Obal kapsuly* : želatína, sorbitol, glycerín, čistená voda, oxid titaničitý (E171), oxid železitý, červený (E172), oxid železitý, žltý (E172)
  *Pomocné látky:* sójový lecitín

**Ako vyzerá Lupkynis a obsah balenia**
Lupkynis 7,9 mg ružové/oranžové mäkké kapsuly s rozmermi približne 13 mm × 6 mm balené v blistroch. Každý blister obsahuje 18 mäkkých kapsúl. Jedna škatuľka obsahuje 180 alebo 576 mäkkých kapsúl.
Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

**Držiteľ rozhodnutia o registrácii**
Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT Amsterdam
Holandsko

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

**België/Belgique/Belgien**
Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tél/Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Ísland**
Otsuka Pharma Scandinavia AB
Sími: +46 (0) 8 545 286 60

**Italia**
Otsuka Pharmaceutical Italy S.r.l.
Tel: +39 (0) 2 0063 2710

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

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

**Luxembourg/Luxemburg**
Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tél/Tel: +31 (0) 20 85 46 555

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Suomi/Finland**
Otsuka Pharma Scandinavia AB
Puh/Tel: +46 (0) 8 545 286 60

**Sverige**
Otsuka Pharma Scandinavia AB
Tel: +46 (0) 8 545 286 60

**United Kingdom (Northern Ireland)**
Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tel: +31 (0) 20 85 46 555

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

**Ďalšie zdroje informácií**
Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.