

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

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

1. IME ZDRAVILA

Lupkynis 7,9 mg mehke kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena mehka kapsula vsebuje 7,9 mg voklosporina (voclosporin).

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena mehka kapsula vsebuje 21,6 mg etanola in 28,7 mg sorbitola.
Zdravilo Lupkynis lahko vsebuje sledove sojinega lecitina, glejte poglavje 4.4.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

mehka kapsula (kapsula)

Rožnate/oranžne ovalne mehke kapsule velikosti približno 13 mm × 6 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Lupkynis je indicirano v kombinaciji z mofetilmikofenolatom za zdravljenje odraslih bolnikov z lupusnim nefritisom (LN) razreda aktivnosti III, IV ali V (vključno z mešanim razredom III/V in IV/V).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje z zdravilom Lupkynis mora uvesti in nadzirati usposobljen zdravnik, ki ima izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem lupusnega nefritisa.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 23,7 mg (tri mehke kapsule po 7,9 mg), dvakrat na dan.

Priporočljivo je, da se zdravilo Lupkynis daje dosledno, čim skladneje z 12-urnim urnikom, med dvema odmerkoma pa mora miniti vsaj 8 ur. Če bolnik odmerek izpusti, ga je treba vzeti čim prej v 4 urah po zamujenem odmerku; če so pretekle več kot 4 ure, je treba naslednji redni odmerek vzeti ob običajnem času po urniku. Naslednjega odmerka ni dovoljeno podvojiti.

Zdravilo Lupkynis je treba uporabljati v kombinaciji z mofetilmikofenolatom.

Zdravniki morajo učinkovitost zdravljenja oceniti v časovni točki najmanj 24 tednov in izvesti ustrezno analizo tveganja in koristi za nadaljevanje zdravljenja.

Prilagajanje odmerka na podlagi eGFR

Pred začetkom zdravljenja z voklosporinom je priporočljivo oceniti hitrost glomerulne filtracije

(estimated glomerular filtration rate – eGFR) v izhodišču in jo v prvem mesecu oceniti vsaka dva tedna, nadalje pa vsake štiri tedne.

Prilagajanje odmerka je potrebno pri tistih posameznikih, pri katerih je potrjena znižana eGFR (tj. z dvema zaporednima ocenama v 48 urah) in je njena vrednost nižja od 60 ml/min/1,73 m². Če eGFR ostane ≥ 60 ml/min/1,73 m², prilagajanje odmerka ni potrebno (glejte preglednico 1).

Preglednica 1: Priporočeno prilagajanje odmerka na podlagi eGFR

Potrjeno znižana eGFR glede na izhodiščno vrednost¹	Priporočilo
Zmanjšanje ≥ 30 %	Dajanje voklosporina prekinite. Zdravljenje znova začnite po izboljšanju eGFR z odmerkom 7,9 mg (1 kapsula) dvakrat na dan, odmerek pa povečujte glede na prenašanje na podlagi delovanja ledvic.
Zmanjšanje od > 20 % do < 30 %	Odmerek voklosporina zmanjšajte za 7,9 mg (1 kapsulo) dvakrat na dan. Čez dva tedna preiskavo ponovite; če se eGFR ni izboljšala, odmerek zmanjšajte za nadaljnjih 7,9 mg (eno kapsulo) dvakrat na dan.
Zmanjšanje ≤ 20 %	Trenutni odmerek ohranite in bolnika spremljajte.

¹ Če eGFR ostane ≥ 60 ml/min/1,73 m², prilagajanje odmerka ni potrebno.

Priporočljivo je, da se bolnike, ki potrebujejo zmanjšanje odmerka, čez dva tedna ponovno oceni glede izboljšanja eGFR. Pri bolnikih z odmerkom, zmanjšanim zaradi znižanja eGFR, je treba razmisliti o zvečanju odmerka za 7,9 mg dvakrat na dan pri vsaki meritvi eGFR, ki znaša ≥ 80 % izhodiščne vrednosti; začetnega odmerka ne smete prekoračiti.

Sočasna uporaba z zmernimi zaviralci CYP3A4

Pri sočasni uporabi zdravila Lupkynis z zmernimi zaviralci citokroma P450 (CYP)3A4 (npr. verapamil, flukonazol, diltiazem) je treba dnevni odmerek zmanjšati na 15,8 mg zjutraj in 7,9 mg zvečer (glejte poglavje 4.5).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago in zmerno okvaro jeter (razred A oziroma B po lestvici Child-Pugh) je priporočeni začetni odmerek 15,8 mg dvakrat na dan. Učinka voklosporina pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po lestvici Child-Pugh) niso ocenili, uporaba voklosporina pri tej populaciji bolnikov pa ni priporočljiva (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Okvara ledvic

Priporočljivo je skrbno spremljanje delovanja ledvic (glejte preglednico 1 in poglavje 4.4). Podatki o uporabi zdravila Lupkynis pri bolnikih z izhodiščno vrednostjo eGFR od 30 do < 45 ml/min/1,73 m² so omejeni. Pri teh bolnikih je uporaba zdravila Lupkynis priporočljiva le, če koristi odtehtajo tveganje, in pri začetnem odmerku 23,7 mg dvakrat na dan.

Zdravila Lupkynis niso preučevali pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) in se pri teh bolnikih ne priporoča, razen če koristi odtehtajo tveganje. V primeru uporabe je priporočeni začetni odmerek 15,8 mg dvakrat na dan (glejte poglavje 5.2).

Starejši

Podatki pri bolnikih z LN, starejših od 65 let, so omejeni, pri bolnikih, starejših od 75 let, pa podatkov ni. Zdravilo Lupkynis ni priporočljivo pri bolnikih, starejših od 75 let (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Lupkynis pri otrocih in mladostnikih, starih od 5 do 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo. Zdravilo Lupkynis ni namenjeno za uporabo pri otrocih z lupusnim nefritisom, mlajših od 5 let.

Način uporabe

peroralna uporaba

Mehke kapsule je treba pogoltniti cele in jih je mogoče jemati s hrano ali brez nje.

Priporočljivo je, da bolnik zdravila Lupkynis ne jemlje z grenivko ali grenivkinim sokom (glejte poglavje 4.5).

4.3 Kontraindikacije

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

Sočasno dajanje voklosporina z močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. ketokonazol, itrakonazol, klaritromicin) (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Limfomi in druge maligne bolezni

Imunosupresivi povečajo tveganje za razvoj limfomov in drugih malignih bolezni, zlasti na koži. Priporočljivo je, da se bolnikom svetuje, naj se izogibajo nezaščitenemu izpostavljanju sončni in ultravijolični svetlobi oziroma to omejijo.

Resne okužbe

Imunosupresivi, vključno z voklosporinom, lahko povečajo tveganje za razvoj bakterijskih, virusnih, glivičnih in protozojskih okužb, vključno z oportunističnimi okužbami, ki so lahko resne ali smrtne (glejte poglavje 4.8). Med zdravljenjem z voklosporinom je treba bolnike skrbno spremljati glede okužb. Če pride do okužbe, je treba oceniti korist nadaljevanja zdravljenja z voklosporinom ob upoštevanju tveganja nadaljnje uporabe.

Toksičnost za ledvice

Kot pri drugih zaviralcih kalcinevrina so pri bolnikih, zdravljenih z voklosporinom, opazili neželene učinke akutnega poslabšanja ledvične funkcije ali znižanja eGFR. V prvih štirih tednih zdravljenja z voklosporinom so opazili hemodinamska znižanja eGFR (glejte poglavje 4.8). To je mogoče obvladati s prilagajanjem odmerka. Priporočljivo je redno spremljanje eGFR (glejte poglavje 4.2).

Čista aplazija rdečih krvnih celic

Pri bolnikih, zdravljenih z drugim zaviralcem kalcinevrina, so poročali o primerih čiste aplazije rdečih krvnih celic (PRCA - Pure Red Cell Aplasia). Vsi ti bolniki so imeli dejavnike tveganja za PRCA, kot so okužba s parvovirusom B19, osnovna bolezen ali sočasno zdravljenje, povezano s PRCA. Mehanizem PRCA zaradi zaviralcev kalcinevrina ni pojasnjen. Če je diagnosticirana PRCA, je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Lupkynis.

Hiperkaliemija

Pri zaviralcih kalcinevrina, vključno z voklosporinom, so poročali o hiperkaliemiji, ki je lahko resna in zahteva zdravljenje (glejte poglavje 4.8). Sočasna uporaba zdravil, povezanih s hiperkaliemijo (npr. diuretikov, ki varčujejo s kalijem, zaviralcev angiotenzinske konvertaze (angiotensin converting enzyme – ACE), zaviralcev angiotenzinskih receptorjev (angiotensin receptor blockers – ARBs)) lahko poveča tveganje za hiperkaliemijo. Priporočljivo je, da bolnike med zdravljenjem redno spremljate glede ravni kalija v serumu.

Hipertenzija

Voklosporin lahko povzroči ali poslabša sistemsko hipertenzijo (glejte poglavje 4.8). Krvni tlak je treba v prvem mesecu po uvedbi voklosporina spremljati vsaka dva tedna, nato pa v skladu s kliničnimi indikacijami. V primeru klinično pomembnega zvišanja krvnega tlaka je treba upoštevati priporočila iz preglednice 2.

Preglednica 2: Priporočila za obvladovanje hipertenzije

Krvni tlak	Priporočilo
Sistolični tlak > 130 in ≤ 165 mmHg in diastolični tlak > 80 in ≤ 105 mmHg	Lahko začnete/prilagodite antihipertenzivno zdravljenje.
Krvni tlak $> 165/105$ mmHg s simptomi hipertenzije	Prekinite dajanje voklosporina in začnite/prilagodite antihipertenzivno zdravljenje.

Podaljšanje intervala QT

Uporaba voklosporina v kombinaciji z drugimi zdravili, za katera je znano, da podaljšujejo interval QTc, lahko povzroči klinično pomembno podaljšanje intervala QT. Nekatere okoliščine lahko povečajo tveganje za pojav torsade de pointes in/ali nenadne smrti, povezane z uporabo zdravil, ki podaljšujejo interval QTc, in sicer med drugim bradikardija, hipokaliemija ali hipomagneziemija, sočasna uporaba drugih zdravil, ki podaljšujejo interval QTc, in prirojeno podaljšanje intervala QT.

Nevrotoksičnost

Bolniki, ki prejemajo imunosupresivna zdravila, vključno z voklosporinom, imajo zvečano tveganje za nevrotoksičnost (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede pojava novih ali poslabšanja obstoječih nevroloških simptomov, vključno z epileptičnimi napadi, tremorji ali znaki in simptomi, ki kažejo na sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (posterior reversible encephalopathy syndrome – PRES). Če se pojavijo, je treba razmisliti o zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja z voklosporinom.

Okvara jeter

Voklosporina pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po lestvici Child-Pugh) niso raziskali, zato uporaba pri tej populaciji bolnikov ni priporočljiva.

Cepljenje

Imunosupresivi lahko vplivajo na odziv na cepljenje, zato je cepljenje med zdravljenjem z voklosporinom lahko manj učinkovito. Uporabi živih oslavljenih cepiv se je treba izogibati.

Sočasna uporaba z drugimi zdravili

Sočasna uporaba voklosporina z zmernimi ali močnimi induktorji CYP3A4 ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Varnost in učinkovitost voklosporina v kombinaciji s ciklofosfamidom nista bili dokazani.

Pomožne snovi

Etanol

To zdravilo vsebuje 21,6 mg alkohola (etanola) v eni mehki kapsuli. Odmerek zdravila Lupkynis 23,7 mg tako vsebuje 64,8 mg etanola. Količina v odmerku 23,7 mg zdravila ustreza manj kot 2 ml piva oziroma 1 ml vina. Majhna količina alkohola v zdravilu ne bo imela nobenih opaznih učinkov.

Sorbitol

To zdravilo vsebuje 28,7 mg sorbitola v eni mehki kapsuli. Upoštevati je treba aditivni učinek sočasnega jemanja zdravil, ki vsebujejo sorbitol (ali fruktozo), in sorbitola (ali fruktoze), ki ga vnesemo s hrano. Količina sorbitola v zdravilih za peroralno uporabo lahko vpliva na biološko uporabnost drugih zdravil za peroralno uporabo, ki se jemljejo sočasno.

Sojin lecitin (mogoči ostanek iz proizvodnega procesa)

To zdravilo lahko vsebuje sledove sojinlega lecitina. Bolniki, ki so imeli anafilaktične reakcije na sojo ali arašide, tega zdravila ne smejo uporabljati.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Voklosporin se presnavlja s CYP3A4 ter je zaviralec P-glikoproteina (P-gp) in polipeptidnega prenašalca organskih anionov (*organic-anion-transporting polypeptide* – OATP) 1B1 in OATP1B3.

Možnost, da druga zdravila vplivajo na izpostavljenost voklosporinu

Voklosporin se presnavlja s CYP3A4. Sočasna uporaba zdravil ali zeliščnih pripravkov, za katere je znano, da zavirajo ali spodbujajo CYP3A4, lahko vpliva na presnovo voklosporina in s tem zviša ali zniža koncentracijo voklosporina v krvi.

Zaviralci CYP3A4

Izpostavljenost voklosporinu je bila 18,6-krat večja v prisotnosti močnega zaviralca CYP3A4 ketokonazola v primerjavi s samim voklosporinom. Sočasna uporaba voklosporina z močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. ketokonazolom, itraconazolom, klaritromicinom) je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Izpostavljenost voklosporinu je bila 2,71-krat večja v prisotnosti zmernega zaviralca CYP3A4 verapamila v primerjavi s samim voklosporinom. Ob sočasnem dajanju voklosporina z zmernimi zaviralci CYP3A4 (npr. verapamilom, flukonazolom, eritromicinom, diltiazemom, grenivko in grenivkinim sokom; glejte poglavje 4.2) odmerke zmanjšajte na 15,8 mg zjutraj in 7,9 mg zvečer.

Blagi zaviralci CYP3A4 lahko povečajo izpostavljenost voklosporinu, vendar študije *in vivo* niso bile izvedene. Pri sočasni uporabi voklosporina z blagimi zaviralci CYP3A4 odmerka ni treba prilagajati, je pa na začetku zdravljenja z blagim zaviralcem CYP3A4 priporočljivo dodatno spremljanje eGFR.

Induktorji CYP3A4

Izpostavljenost voklosporinu je bila 87 % manjša in najvišja koncentracija (C_{max}) je bila 68 % nižja v prisotnosti močnega induktorja CYP3A4 rifampicina (600 mg enkrat na dan 10 zaporednih dni) v primerjavi z dajanjem samega voklosporina. Pričakuje se tudi, da bo sočasna uporaba več odmerkov zmernih induktorjev CYP3A4 povzročila klinično pomembno zmanjšanje izpostavljenosti voklosporinu.

Močnih in zmernih induktorjev CYP3A4 (npr. karbamazepina, fenobarbitala, rifampicina, šentjanževke, efavirenza) ni priporočljivo dajati sočasno z voklosporinom (glejte poglavje 4.4). Blagi induktorji CYP3A4 lahko tudi povzročijo zmanjšano izpostavljenost in morda zmanjšan učinek, vendar klinični pomen ni znan.

Možnost, da voklosporin vpliva na izpostavljenost drugim zdravilom

Substrati P-gp

Voklosporin je zaviralec P-glikoproteina (P-gp). Sočasna uporaba voklosporina in več odmerkov digoksina je povišala C_{max} digoksina za 1,51-krat oziroma povečala območje pod krivuljo (area under the curve – AUC) digoksina za 1,25-krat. Previdnost je potrebna v primeru sočasne uporabe voklosporina z občutljivimi substrati P-gp, zlasti s tistimi z ozkim terapevtskim indeksom (npr. digoksinom, dabigatran eteksilatom, feksofenadinom), pri čemer je treba bolnike ustrezno spremljati, kot je opisano v navodilih zadevnega zdravila.

Substrati OATP1B1/OATP1B3

Voklosporin je zaviralec prenašalcev OATP1B1 in OATP1B3. V eni klinični študiji je sočasno dajanje enkratnega odmerka 40 mg simvastatina s 23,7 mg voklosporina dvakrat na dan zvečalo $C_{\max}$ in AUC aktivnega presnovka simvastatinske kisline (občutljivega substrata OATP1B1/OATP1B3) za 3,1-krat oziroma 1,8-krat. V isti študiji se izpostavljenost izhodni učinkovini simvastatinu (ki je tudi substrat BCRP), izražena kot AUC, ni spremenila, medtem ko se je vrednost $C_{\max}$ simvastatina zvečala za 1,6-krat, kar bi lahko potencialno pripisali interakciji med črevesnim BCRP in voklosporinom. Bolnike je v primeru sočasne uporabe substratov OATP1B1/OATP1B3 (npr. simvastatina, atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina) z voklosporinom treba spremljati glede neželenih učinkov, kot sta miopatija in rabdomioliza.

Substrati BCRP

Voklosporin zavira protein odpornosti pri raku dojke (*breast cancer resistance protein* – BCRP) *in vitro*. Klinično pomembnega zaviranja črevesnega BCRP ni mogoče izključiti, voklosporin pa lahko poviša koncentracijo teh substratov *in vivo*. V primeru sočasne uporabe z voklosporinom spremljajte uporabo substratov BCRP, pri katerih lahko majhne spremembe koncentracije povzročijo resno toksičnost (npr. rosuvastatin).

Mofetilmikofenolat (MMF)

Sočasna uporaba voklosporina in MMF ni imela klinično pomembnega vpliva na koncentracijo mikofenolne kisline (mycophenolic acid – MPA) v krvi.

Substrati CYP3A4

Večkratno peroralno dajanje voklosporina (0,4 mg/kg dvakrat na dan) ni imela klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko občutljivega substrata CYP3A4 midazolama.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi voklosporina pri nosečnicah ni oziroma so omejeni (manj kot 300 izpostavljenih nosečnosti). Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Zdravila Lupkynis ne uporabljajte med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Dojenje

V študiji z 12 doječimi udeleženkami je bil največji ocenjeni odmerek voklosporina, ki ga je zaužil polnoizključno dojen dojenček, 1,4 % odmerka, prilagojenega materini teži (glejte poglavje 5.2). Učinek voklosporina na novorojenčke/dojenčke ni znan.

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

Plodnost

Ni podatkov o vplivu voklosporina na plodnost pri ljudeh. V študijah na živalih so opazili z voklosporinom povezane spremembe v moškem reproduktivnem traktu (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Lupkynis nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejša neželena učinka, o katerih so poročali pri uporabi voklosporina, sta znižana eGFR (26,2 %) in hipertenzija (19,1 %).

Najpogostejši resni neželeni učinki, o katerih so poročali pri uporabi voklosporina, so bili okužbe (10,1 %), akutna poškodba ledvic (3 %) in hipertenzija (1,9 %).

V prvih 4 tednih zdravljenja z voklosporinom se pogosto pojavijo hemodinamska znižanja eGFR, ki se nato stabilizirajo kljub nadaljevanju zdravljenja (glejte poglavje 4.4).

Seznam neželenih učinkov

Neželeni učinki, ki so se v dveh s placebom nadzorovanih kliničnih študijah in/ali uporabi v obdobju trženja pojavili pri bolnikih z LN, ki so prejeli priporočeni odmerek voklosporina, z medianim časom zdravljenja 1 leto, so povzeti v preglednici 3.

Vsi neželeni učinki so razvrščeni po organskih sistemih in pogostnosti: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Preglednica 3: Neželeni učinki

Organski sistem	Zelo pogosti	Pogosti	Neznana pogostnost
Infekcijske in parazitske bolezni	okužba zgornjih dihal ¹	pljučnica gripa herpes zoster gastroenteritis okužba sečil	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	anemija		
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje		hiperkaliemija zmanjšan apetit	
Bolezni živčevja	glavobol	konvulzije tremor	
Žilne bolezni	hipertenzija ²		
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	kašelj		
Bolezni prebavil	driska bolečina v trebuhu ³	navzea hiperplazija dlesni ⁴ dispepsija razjede v ustih	
Bolezni kože in podkožja		alopecija hipertrichoza ⁵	
Bolezni sečil	zmanjšana hitrost glomerulne filtracije ^{6,7}	akutna ledvična bolezen ⁶ akutna poškodba ledvic ⁶	

¹ Vključuje naslednje priporočene izraze: virusna okužba zgornjih dihal in bakterijska okužba zgornjih dihal.

² Vključuje naslednje priporočene izraze: zvišan krvni tlak, zvišan diastolični krvni tlak, diastolična

- hipertenzija.
- ³ Vključuje naslednje priporočene izraze: bolečina v zgornjem delu trebuha, nelagodje v trebuhu.
- ⁴ Vključuje naslednje priporočene izraze: gingivitis, krvavitev iz dlesni, hipertrofija dlesni, otekanje dlesni.
- ⁵ Vključuje naslednje priporočene izraze: hipertrihoza, hirzutizem.
- ⁶ Vključuje priporočeni izraz okvara ledvic.
- ⁷ Vključuje priporočeni izraz zvišanje vrednosti kreatinina v krvi.

Opis izbranih neželenih učinkov

Okužbe

Skupna incidenca okužb je bila 62,2 % v skupini, ki je prejela voklosporin, in 54,9 % v skupini, ki je prejela placebo. Okužbe, ki so se pojavile pri vsaj 5 % bolnikov, ki so prejeli voklosporin, in vsaj 1 % pogostejše kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo, so bile okužbe sečil, virusne okužbe zgornjih dihal, herpes zoster in gastroenteritis. Resne okužbe so se pojavile pri 10,1 % bolnikov v skupini z voklosporinom in pri 10,2 % bolnikov v skupini s placebom; najpogostejše so bile pljučnica (voklosporin 4,1 %, placebo 3,8 %), gastroenteritis (voklosporin 1,5 %, placebo 0,4 %) in okužba sečil (voklosporin 1,1 %, placebo 0,4 %). Resne oportunistične okužbe so se pojavile pri 1,1 % bolnikov v skupini z voklosporinom in pri 0,8 % bolnikov v skupini s placebom. Okužbe s smrtnim izidom so se pojavile pri 0,7 % bolnikov v skupini z voklosporinom in pri 0,8 % bolnikov v skupini s placebom (glejte poglavje 4.4).

Toksičnost za ledvice

Neželeni učinki, ki kažejo na toksičnost za ledvice in ki so se pri voklosporinu pojavili z ≥ 1 % večjo pogostnostjo kot pri placebu, so bili znižana eGFR (26,2 % v primerjavi z 9,4 %), okvara ledvic (5,6 % v primerjavi z 2,6 %), akutna poškodba ledvic (3,4 % v primerjavi z 0,8 %) in hiperkaliemija (1,9 % v primerjavi z 0,8 %). O resnih neželenih učinkih so poročali pri 5,2 % bolnikov v skupini z voklosporinom in pri 3,4 % bolnikov v skupini s placebom.

Najpogostejši neželeni učinki, ki so privedli do spremembe odmerka (zmanjšanja odmerka ali začasne prekinitve zdravljenja), so bili znižana eGFR (voklosporin 23,6 %, placebo 6,8 %), okvara ledvic (voklosporin 3,0 %, placebo 0,8 %) in akutna poškodba ledvic (voklosporin 0,7 %, placebo 0). Najpogostejša neželena učinka, ki sta privedla do trajne ukinitve zdravljenja, sta bila znižanje eGFR (voklosporin 3,7 %, placebo 1,9 %) in okvara ledvic (voklosporin 1,9 %, placebo 1,5 %). Po zmanjšanju eGFR je bil mediani čas do izboljšanja 49 dni pri bolnikih, ki so se zdravili z voklosporinom in so imeli zmanjšanje eGFR ≥ 20 %. Podobno je bil v skupini z voklosporinom pri bolnikih z zmanjšanjem eGFR za ≥ 30 % mediani čas do izboljšanja 102 dni.

Hipertenzija

O hipertenziji so poročali pri 19,1 % bolnikov v skupini z voklosporinom in pri 8,6 % bolnikov v skupini s placebom. Incidenca hipertenzije je bila najvišja v prvih 4 tednih zdravljenja z voklosporinom in je nato upadla. O hudi hipertenziji so poročali pri 1,1 % bolnikov v skupini z voklosporinom in pri 0,8 % bolnikov v skupini s placebom. Resna hipertenzija se je pojavila pri 1,9 % bolnikov v skupini z voklosporinom in pri 0,4 % bolnikov v skupini s placebom.

Dolgotrajna izpostavljenost (do 36 mesecev)

Vzorec neželenih učinkov pri nadaljnjem zdravljenju (od 12 do 36 mesecev) je bil skladen z vzorcem iz prvega leta zdravljenja; v naslednjih letih pa je bila incidenca velike večine dogodkov nižja. Skupna incidenca okužb je bila 49,1 % v skupini, ki je prejela voklosporin, in 43,0 % v skupini, ki je prejela placebo. Okužbe, ki so se pojavile pri vsaj 5 % bolnikov, ki so prejeli voklosporin, in vsaj 1 % pogostejše kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo, so bile okužbe sečil, okužbe zgornjih dihal, virusne okužbe zgornjih dihal in gastroenteritis. Resne okužbe so se pojavile pri 6,9 % bolnikov v skupini z voklosporinom in pri 8,0 % bolnikov v skupini s placebom; najpogostejši sta bili okužba s koronavirusom (voklosporin 1,7 %, placebo 5,0 %) in virusna pljučnica (voklosporin 1,7 %, placebo 0 %). Neželena učinka, ki kažeta na toksičnost za ledvice in ki sta se pogostejše pojavljala pri voklosporinu kot pri placebu, sta bila znižana eGFR (10,3 % v primerjavi s 5,0 %) in okvara ledvic (3,4 % v primerjavi z 2,0 %). O hipertenziji so poročali pri 8,6 % bolnikov v skupini z voklosporinom in pri 7,0 % bolnikov v skupini s placebom.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročali so o primerih nenamernega prevelikega odmerjanja voklosporina; simptomi so vključevali tremor in tahikardijo. V študiji medsebojnega delovanja pri zdravih prostovoljcih je sočasna uporaba ketokonazola in voklosporina povzročila 18,6-kratno povečanje izpostavljenosti voklosporinu in zvišanje serumske koncentracije kreatinina, znižanje serumske koncentracije magnezija in zvišanje krvnega tlaka. Simptomi prevelikega odmerjanja pri drugih zaviralcih kalcinevrina (ki jih sicer pri voklosporinu niso opazili) vključujejo glavobol, navzejo in bruhanje, okužbe, urtikarijo, letargijo, spremembe v ravneh elektrolitov in zvišanje vrednosti sečninskega dušika v krvi ter alanin-aminotransferaze.

Specifičnega antidota za zdravljenje z voklosporinom ni na voljo. Če pride do prevelikega odmerjanja, je treba izvesti splošne podpome ukrepe in simptomatsko zdravljenje, vključno z začasno prekinitvijo zdravljenja z voklosporinom in preiskavo sečninskega dušika v krvi, serumske koncentracije kreatinina, eGFR in vrednosti alanin-aminotransferaze.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zaviranje imunske odzivnosti, zaviralci kalcinevrina, oznaka ATC: L04AD03

Mehanizem delovanja

Voklosporin je imunosupresiv, zaviralec kalcinevrina, ki zavira kalcinevrin v odvisnosti od odmerka do največjega odmerka 1,0 mg/kg. Aktivacija limfocitov vključuje povišanje znotrajcelične koncentracije kalcija. Kalcinevrin je od kalcija/kalmodulina odvisna fosfataza, delovanje katere je potrebno za spodbujanje tvorbe in proliferacije limfokina T-celic. Imunosupresivno delovanje povzroči zaviranje proliferacije limfocitov, tvorbe citokinov T-celic in ekspresije površinskih antigenov aktivacije T-celic.

Farmakodinamični učinki

Elektrofiziologija srca

V randomizirani, s placebom in aktivnim zdravilom nadzorovani (400 mg moksifloksacina) študiji z enkratnim odmerkom in vzporedno zasnovo so pri voklosporinu odkrili od odmerka odvisen učinek na podaljšanje intervala QT v razponu odmerkov od 0,5 mg/kg do 4,5 mg/kg (vse do 9-kratnika terapevtske izpostavljenosti). Pri različnih velikostih odmerka so opazili od odmerka odvisen učinek na podaljšanje intervala QT, z največjim podaljšanjem QTc 4–6 ur po odmerku. Največje povprečne spremembe QTcF, korigirane za placebo, od izhodiščne vrednosti po odmerku 0,5 mg/kg voklosporina so bile 6,4 ms, 1,5 mg/kg voklosporina 17,5 ms, 3,0 mg/kg voklosporina 25,7 ms in 4,5 mg/kg voklosporina 34,6 ms.

V ločeni randomizirani, s placebom nadzorovani navzkrižni študiji pri 31 zdravih prostovoljcih po 7 dneh zdravljenja z 0,3 mg/kg, 0,5 mg/kg in 1,5 mg/kg voklosporina dvakrat na dan (približno 6-kratnik terapevtske izpostavljenosti) ni bilo opaziti velikih povprečnih povečanj (tj. > 20 ms). Mehanizem učinka na podaljšanje intervala QT, kot so ga opazili v študijah z enim in več odmerki, ni znan.

Na podlagi podatkov pri bolnikih z LN, ki so prejeli 23,7 mg ali 39,5 mg voklosporina dvakrat na dan, je regresijska analiza za placebo popravljene spremembe QTcF od izhodiščne vrednosti pokazala minimalen negativni naklon (-0,065344 ms/ng/ml), ki se statistično ne razlikuje od naklona 0 ($p = 0,1042$).

Klinična učinkovitost in varnost

Varnost in učinkovitost voklosporina so raziskali v dveh s placebom nadzorovanih kliničnih preskušanjih (AURORA 1 in AURA-LV) pri bolnikih z LN razreda III ali IV (posamezno ali v kombinaciji z razredom V) ali čistim razredom V. Vsi bolniki so prejeli osnovno zdravljenje z mofetilmikofenolatom (2 g/dan) in kortikosteroidi (do skupno 1 g intravenskega (i.v.) metilprednizolona 1. in 2. dan, čemur je sledil začetni odmerek peroralnih kortikosteroidov 25 mg/dan (ali 20 mg/dan v primeru telesne mase < 45 kg), odmerek pa so do 16. tedna postopno zmanjšali na 2,5 mg/dan).

Bolniki, ki so zaključili študijo AURORA 1, so lahko nadaljevali z 2-letno nadaljevalno študijo (AURORA 2).

Študija 3. faze AURORA 1

Študija AURORA 1 je bila prospektivna, randomizirana, dvojno slepa študija III. faze, v kateri so primerjali skupino, ki je prejela odmerek 23,7 mg voklosporina (kar ustreza odmerku 0,37 mg/kg) dvakrat na dan ($n = 179$), in skupino, ki je prejela placebo ($n = 178$) v 52-tedenskem obdobju zdravljenja. Demografske značilnosti bolnikov v študiji so bile dobro uravnotežene pri obeh skupinah zdravljenja. Povprečna starost je bila 33 let (v razponu od 18 do 72 let), večina bolnikov pa je bilo žensk (87,7 %), od njih 81,8 % v rodni dobi.

Večina bolnikov je bila belcev (36,1 %) ali Azijcev (30,5 %), približno ena tretjina študijske populacije pa je bila hispanskega ali latinskoameriškega porekla. Povprečna telesna masa je bila 66,5 kg (v razponu od 36 kg do 142 kg). Mediana časa od diagnoze sistemskega eritematoznega lupusa (SLE) je bila 5,0 let, mediana časa od diagnoze LN pa 2,0 leti.

Pred vključitvijo v študijo AURORA 1 je večina bolnikov (98 %) v preteklosti prejela zdravilo za LN, pri čemer je približno 55 % bolnikov ob presejanju jemalo mofetilmikofenolat. Delež bolnikov, ki še niso prejeli zdravila za LN, je bil zelo nizek (2 %).

Primarni opazovani dogodek odziva ledvic je doseglo več bolnikov v skupini z voklosporinom kot v skupini s placebom (preglednica 4).

Preglednica 4: AURORA 1 – povzetek ključnih opazovanih dogodkov učinkovitosti

	Voklosporin (n = 179) n (%)	Placebo (n = 178) n (%)	Razmerje obetov v primerjavi s placebom (95-% IZ)	p-vrednost
Odziv ledvic v 52. tednu	73 (40,8)	40 (22,5)	2,65 (1,64; 4,27)	< 0,001
Odziv ledvic v 24. tednu	58 (32,4)	35 (19,7)	2,23 (1,34; 3,72)	= 0,002
Delni odziv ledvic* v 24. tednu	126 (70,4)	89 (50,0)	2,43 (1,56; 3,79)	< 0,001
Delni odziv ledvic* v 52. tednu	125 (69,8)	92 (51,7)	2,26 (1,45; 3,51)	< 0,001

* Delni odziv ledvic je opredeljen kot 50-% zmanjšanje UPCR.

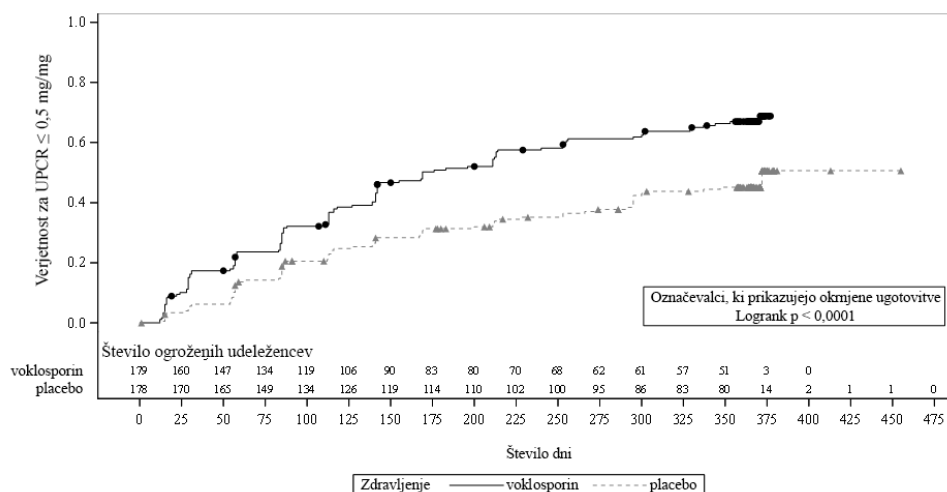
Opombe: IZ = interval zaupanja; UPCR = razmerje med beljakovinami v urinu in kreatininom (*urine protein to creatinine ratio*)

Skupni delež bolnikov, ki so dosegli vsako od komponent, ocenjevanih kot primarni opazovani dogodek pri skupini z voklosporinom v primerjavi s skupino s placebom, je bil:

- razmerje med beljakovinami v urinu in kreatininom (*urine protein to creatinine ratio* – UPCR) $\leq 0,5$ mg/mg: 45,3 % v primerjavi s 23,0 %
- z normalno, stabilno ledvično funkcijo (opredeljeno kot eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² ali brez potrjenega znižanja eGFR od izhodiščne vrednosti za > 20 %): 82,1 % v primerjavi s 75,8 %
- v prisotnosti dolgotrajnih majhnih odmerkov steroidov (ne več kot 10 mg/dan) ≥ 3 zaporednih dneh ali za ≥ 7 dni skupno v tednih od 44 do 52: 87,2 % v primerjavi s 85,4 %
- in ki niso prejeli nobenega reševalnega zdravila za LN: 91,1 % v primerjavi s 86,5 %

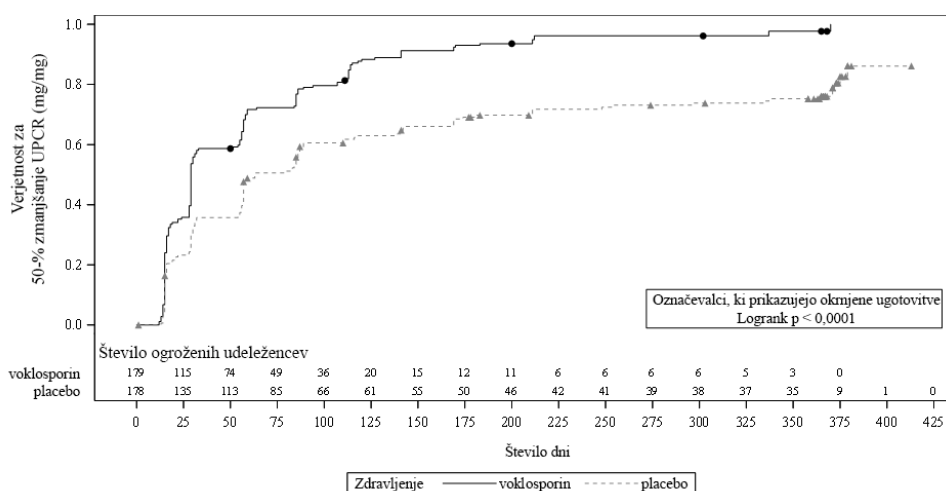
V skupini z voklosporinom je več bolnikov doseglo UPCR $\leq 0,5$ mg/mg (64,8 % v primerjavi s 43,8 %), čas do UPCR $\leq 0,5$ mg/mg pa je bil bistveno krajši pri zdravljenju z voklosporinom (mediana časa: 169 dni v primerjavi s 372 dnevi pri placebu; razmerje tveganj (HR) 2,02; 95-% IZ: 1,51; 2,70; $p < 0,001$).

Slika 1: Kaplan-Meierjeva krivulja časa (dnevi) do UPCR $\leq 0,5$ mg/mg



Čas, potreben za doseganje 50-odstotnega zmanjšanja UPCR, je bil bistveno krajši pri skupini, ki je prejela voklosporin, kot pri skupini s placebom (HR 2,05; 95-% IZ: 1,62; 2,60; $p < 0,001$). Mediana časa do 50-odstotnega zmanjšanja UPCR je bila 29 dni pri voklosporinu v primerjavi s 63 dnevi pri placebu (slika 2).

Slika 2: Kaplan-Meierjeva krivulja časa (dnevi) do 50-% zmanjšanja UPCR od izhodiščne vrednosti



Več kot 80 % bolnikov v študiji AURORA 1 je v 24. tednu doseglo zmanjšanje odmerka peroralnega kortikosteroida na $\leq 2,5$ mg/dan in ta odmerek je v 52. tednu ohranilo več kot 75 % bolnikov.

Študija 3. faze AURORA 2

Študija AURORA 2 je bila nadaljevalna študija za oceno dolgoročne varnosti in učinkovitosti voklosporina pri bolnikih, ki so zaključili zdravljenje v študiji AURORA 1. Pri bolnikih so ohranili enako zdravljenje in odmerek voklosporina ($n = 116$) ali placebo ($n = 100$) kot ob koncu študije AURORA 1, zdravljenje so nadaljevali še največ 2 leti. Študijo je zaključilo več kot 85 % bolnikov (voklosporin: 87,1 %; placebo: 85,0 %); 79,3 % bolnikov z voklosporinom in 73 % bolnikov s placebom je ob koncu študije še vedno dobivalo študijsko zdravilo.

Delež bolnikov z odzivom ledvic v 36. mesecu je bil 33 % (59/179) v skupini z voklosporinom in 22 % (39/178) v skupini s placebom (ITT, AURORA 1) ter 51 % (59/116) v skupini z voklosporinom in 39 % (39/100) v skupini s placebom (ITT, AURORA 2).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Lupkynis za eno ali več podskupin pediatrične populacije z lupusnim nefritisom (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Po peroralnem dajanju (23,7 mg voklosporina dvakrat na dan) je mediana časa do najvišje koncentracije v polni krvi ($C_{\max}$) 1,5 ure (razpon: od 0,75 ure do 2 uri). Pri shemi odmerjanja dvakrat na dan je stanje dinamičnega ravnovesja voklosporina doseženo po 6 dneh in voklosporin se kopiči približno 2-kratno glede na enkratni odmerek. Povprečna vrednost $C_{\max}$ v stanju dinamičnega ravnovesja in vrednost najnižje koncentracije v polni krvi pred odmerjanjem voklosporina sta bili 120 ng/ml (32 % CV) oziroma 15,0 ng/ml (49 % CV). Podatki *in vitro* o tem, ali je voklosporin substrat izločevalnih prenašalcev P-gp ali BCRP, niso dokončni, vendar ni pričakovati klinično pomembnih učinkov zaviralcev P-gp/BCRP.

Sočasno dajanje voklosporina s hrano je zmanjšalo hitrost in obseg absorpcije. Vrednosti $C_{\max}$ in AUC voklosporina sta se zmanjšali za 53 % oziroma za 25 % pri jemanju s hrano z visoko vsebnostjo maščob in za 29 % oziroma 15 % pri jemanju s hrano z nizko vsebnostjo maščob. Teh sprememb niso ocenili kot klinično pomembne. Zato je mogoče voklosporin jemati s hrano ali brez nje.

Porazdelitev

Voklosporin se v 97 % veže na beljakovine v plazmi. Voklosporin se v veliki meri porazdeli v eritrocite, porazdelitev med polno krvjo in plazmo pa je odvisna od koncentracije in temperature. Populacijska farmakokinetična analiza pri bolnikih je pokazala navidezni volumen porazdelitve (V_{ss}/F) 2154 l.

Biotransformacija

Voklosporin se v veliki meri presnovi, zlasti s CYP3A4, tako da tvori oksidativne presnovke. Voklosporin je po enkratnem odmerku [^{14}C]-voklosporina glavna sestavina v obtoku. V polni humani krvi je bil opažen en glavni presnovek in je predstavljal 16,7 % celotne izpostavljenosti. Ni pričakovati, da bi glavni presnovek prispeval k farmakološki aktivnosti voklosporina, saj so poročali, da je v testu proliferacije limfocitov približno 8-krat manj močan, in ima manjšo izpostavljenost kot voklosporin.

Izločanje

Povprečni navidezni očistek v stanju dinamičnega ravnovesja (CL_{ss}/F) po odmerku 23,7 mg voklosporina dvakrat na dan je 63,6 l/uro (37,5 % CV). Povprečni končni razpolovni čas ($t_{1/2}$) v stanju dinamičnega ravnovesja je približno 30 ur (razpon: od 24,9 ure do 36,5 ure).

Po enkratnem peroralnem dajanju 70 mg [^{14}C]-voklosporina, se je 94,8 % radioaktivnosti izločilo v 168 urah po odmerjanju: 92,7 % se je izločilo v blatu (vključno s 5 % v obliki nespremenjenega voklosporina), 2,1 % pa v urinu (vključno z 0,25 % v obliki nespremenjenega voklosporina).

Linearnost/nelinearnost

Pri zdravih prostovoljcih so opazili nelinearnost med odmerkom in izpostavljenostjo pri spodnjem delu proučevanega razpona odmerkov (od 0,25 mg/kg do 1,5 mg/kg dvakrat na dan), kar je relativno malo vplivalo na farmakokinetiko. Faktor sorazmernosti odmerka je bil vedno manjši od 1,5. Ta nelinearnost ni bila odkrita v razponu odmerkov, ki so ga proučevali pri bolnikih z LN.

Farmakokinetika pri posebnih populacijah

Okvara ledvic

V kliničnih študijah so delovanje ledvic spremljali z merjenjem eGFR, odmerke pa prilagajali na podlagi vnaprej določenega protokola za prilagajanje odmerka. Vključeni bolniki z LN so imeli izhodiščno eGFR > 45 ml/min/1,73 m². Pri prilagoditvah odmerjanja je treba upoštevati priporočila iz preglednice 1.

Posebna študija o okvari ledvic je pokazala, da sta bili vrednosti C_{max} in AUC po enkratnem in večkratnem odmerku voklosporina podobni pri prostovoljcih z blago (očistek kreatinina (CL_{Cr}) od 60 ml/min do 89 ml/min po oceni Cockcroft Gaulta) in zmerno (CL_{Cr} od 30 ml/min do 59 ml/min) okvaro ledvic v primerjavi s prostovoljci z normalnim delovanjem ledvic ($CL_{Cr} \geq 90$ ml/min). Po enkratnem odmerku voklosporina pri prostovoljcih s hudo okvaro ledvic ($CL_{Cr} < 30$ ml/min) se je vrednost C_{max} zvečala za 1,5-krat in AUC za 1,7-krat. Učinek končne ledvične odpovedi (end-stage renal disease – ESRD) s hemodializo ali brez nje na farmakokinetiko voklosporina ni znan (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Posebna študija okvare jeter je primerjala sistemsko izpostavljenost voklosporinu pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter (razreda A in B po lestvici Child-Pugh) v primerjavi z zdravo kontrolno skupino z normalnim delovanjem jeter. Pri bolnikih z blago in zmerno okvaro jeter se je vrednost C_{max} pri voklosporinu zvečala za 1,5-krat in AUC_{0–48} za približno 2-krat (glejte poglavje 4.2). Voklosporina pri bolnikih s hudo okvaro jeter (razred C po lestvici Child-Pugh) niso ocenili, njegova uporaba pri teh

bolnikih pa ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

Starost, spol, rasa in telesna masa

Populacijska farmakokinetična analiza, ki je ocenjevala vplive starosti, spola, rase in telesne mase, ni pokazala nobenega klinično pomembnega vpliva teh sospremenljivk na izpostavljenost voklosporinu.

Dojenje

Po enkratnem odmerku 23,7 mg voklosporina pri doječih prostovoljkah (glejte poglavje 4.6) se je v 48 urah v materino mleko izločilo povprečno 0,00472 mg voklosporina, od tega 80 % v 12 urah. Podatki so pokazali, da je bilo razmerje med izpostavljenostjo voklosporinu v mleku in materini krvi v razponu od 0,42 do 0,95. Pri vnosu materinega mleka 200 ml/kg/dan je bil največji relativni odmerek za dojenčka 1,4 % odmerka, prilagojenega materini teži.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neželeni učinki, ki jih v kliničnih študijah niso opazili, opazili pa so jih v študijah na živalih pri stopnjah izpostavljenosti, ki so bile podobne stopnjam klinične izpostavljenosti, in so morda pomembni za klinično uporabo, so naslednji:

Študije na živalih z večkratnimi odmerki so pokazale nevrohistolške ugotovitve glioze in perivaskularnih infiltratov v možganih ter hrbtenjači pri podganah, ne pa pri psih ali opicah. Teh ugotovitev niso opazili pri odmerkih, ki so bili približno 0,3-kratnik največjega priporočenega humanega odmerka (maximum recommended human dose - MRHD) 23,7 mg voklosporina dvakrat na dan na podlagi izpostavljenosti zdravilu (AUC).

V 39-tedenski študiji peroralne toksikologije pri javanskih makakih so se maligni limfomi pojavili pri odmerku 150 mg/kg/dan (približno 4-krat oziroma 7-krat večjem od MRHD na podlagi izpostavljenosti zdravilu (AUC) za samce oziroma samice). Pri tem odmerku so opice doživele visoko stopnjo imunosupresije, na kar kažejo najvišje stopnje zaviranja kalcinevrina (E_{max}), večje od 80 %. Raven brez opaženega neželenega učinka (no-observed-adverse-effect level - NOAEL) za to ugotovitev je bila 75 mg/kg/dan (približno 4-kratnik MRHD na osnovi izpostavljenosti zdravilu (AUC) za samce in samice).

V običajnih študijah genotoksičnosti mutagenih ali genotoksičnih učinkov voklosporina niso opazili.

V 2-letni študiji kancerogenosti pri miših s peroralnim voklosporinom so opazili povečano incidenco malignega limfoma pri največjem preskušanem odmerku (30 mg/kg/dan; to je približno 7,5-kratnik MRHD na podlagi izpostavljenosti zdravilu (AUC)). Ta rezultat velja za posledico z voklosporinom povezane imunske supresije. Raven NOAEL je bila 10 mg/kg/dan (približno 1-kratnik MRHD na podlagi izpostavljenosti zdravilu (AUC)).

V študiji plodnosti pri podganah z mešanico voklosporina in njegovega cis-izomera v razmerju 50:50 so pri odmerku 25 mg/kg/dan opazili zmanjšanje mase moških reproduktivnih organov, vključno z repom obmodka, obmodkom, semenskimi mešički, prostato in modi. Raven NOAEL za te ugotovitve je bila 10 mg/kg/dan (približno 5-kratnik MRHD na podlagi izpostavljenosti zdravilu (AUC)). Parametri parjenja in plodnosti, gibljivosti, števila in gostote semenčic, število faz estrusa na 14 dni in parametri carskega reza niso bili spremenjeni. Zmanjšanje mase prostate in testisov so opazili tudi v 13-tedenskih in 26-tedenskih študijah toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih peroralne mešanice voklosporina in njegovega cis-izomera v razmerju 50:50 pri odmerkih 25 mg/kg/dan in 10 mg/kg/dan oziroma pri 18-kratniku in 7-kratniku MRHD na podlagi izpostavljenosti zdravilu (AUC). Raven NOAEL za te učinke v 26-tedenski študiji z večkratnimi odmerki je bila 2,5 mg/kg/dan (približno 1-kratnik MRHD na podlagi izpostavljenosti zdravilu (AUC)).

Študije razvoja zarodka in plodu so izvedli z mešanico voklosporina in njegovega cis-izomera v razmerju 50:50 pri podganah in kuncih ter z voklosporinom samo pri kuncih. Toksičnost za zarodek in plod so opazili le pri odmerkih, ki so bili povezani s toksičnostjo za samico (pri odmerkih, ki so ustrezali približno 15-kratni oziroma 1-kratni vrednosti MRHD pri podganah oziroma kuncih, na

podlagi izpostavljenosti zdravilu (AUC)). Učinki na samico so vključevali spremembe telesne mase in/ali otekle mlečne žleze, medtem ko so učinki na plod obsegali rahlo zmanjšanje telesne mase in s tem povezane spremembe v razvoju skeleta. V študijah niso opazili nobenih malformacijskih učinkov. Ravni NOAEL so bile 10 mg/kg/dan pri podganah in 1 mg/kg/dan pri kuncih (približno 7-kratnik oziroma 0,01-kratnik vrednosti MRHD pri podganah oziroma pri kuncih na podlagi izpostavljenosti zdravilu (AUC)).

V študiji pre- in postnatalnega razvoja pri podganah je toksičnost za samico pri odmerku 25 mg/kg/dan mešanice voklosporina in njegovega cis-izomera v razmerju 50:50 (približno 17-kratniku vrednosti MRHD na podlagi izpostavljenosti zdravilu (AUC)) povzročila zapoznelo kotitev (distocijo), ki je povzročila zmanjšanje povprečnega števila skotenih in preživelih mladičev na leglo. Ta odmerek je bil povezan s toksičnostjo za samico na podlagi zmanjšane povečanja telesne mase. Pri odmerkih, ki so približno 3-krat večji od MRHD in nižjih (na podlagi izpostavljenosti zdravilu (AUC) pri samičinem peroralnem odmerku 10 mg/kg/dan za raven NOAEL), niso opazili nobenih škodljivih učinkov za samice ali njihove mladiče. Ni bilo vpliva na vedenjski in fizični razvoj ali reproduktivno zmogljivost mladičev samcev ali samic. Odmerek brez učinka na kotitev in preživetje mladičev je bil 10 mg/kg/dan.

Radioaktivnost zaradi zdravila se je pri podganah med laktacijo po peroralnem dajanju [^{14}C]-voklosporina hitro porazdelila v mleko. Če je zdravilo prisotno v živalskem mleku, je verjetno, da bo prisotno tudi v materinem mleku.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

etanol
vitamin E (E307) polietilen glikol sukcinat (tokofersolan)
polisorbat 40
srednjeveržni trigliceridi

Ovojnica kapsule

želatina
sorbitol
glicerol
prečiščena voda
titanov dioksid (E171)
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)

Pomožna tehnološka sredstva

sojin lecitin

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalnem pretisnem omotu za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Mehke kapsule so na voljo v hladno oblikovanih aluminijastih pretisnih omotih z laminirano podlago in pokrivnimi materiali, ki so termično stisnjeni skupaj. En pretisni omot vsebuje 18 mehkih kapsul. Ena škatla vsebuje 180 ali 576 mehkih kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/22/1678/001 (180 mehkih kapsul)
EU/1/22/1678/002 (576 mehkih kapsul)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 15. september 2022

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

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

PRILOGA II

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

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

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

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

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

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

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

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

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

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

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

Posodobljen RMP je treba predložiti:

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

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

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

Lupkynis 7,9 mg mehke kapsule
voklosporin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena mehka kapsula vsebuje 7,9 mg voklosporina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje alkohol (etanol), sorbitol in lahko vsebuje sledove sojinega lecitina.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

mehka kapsula
180 mehkih kapsul
576 mehkih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Mehke kapsule pogoltnite cele.
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

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

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalnem pretisnem omotu za zagotovitev zaščite pred vlago.

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

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

EU/1/22/1678/001 (180 mehkih kapsul)
EU/1/22/1678/002 (576 mehkih kapsul)

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

lupkynis 7,9 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU

PRETISNI OMOT

1. IME ZDRAVILA

Lupkynis 7,9 mg kapsula
voclosporin

2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Otsuka

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Lupkynis 7,9 mg mehke kapsule

voklosporin (voclosporin)

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

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

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

Kaj vsebuje navodilo

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

1. Kaj je zdravilo Lupkynis in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Lupkynis vsebuje učinkovino voklosporin. Uporablja se za zdravljenje odraslih od 18. leta starosti z lupusnim nefritisom (vnetjem ledvic, ki ga povzroča lupus).

Učinkovina zdravila Lupkynis je iz skupine zdravil, poznanih kot zaviralci kalcinevrina, ki se lahko uporabljajo za nadzor imunskega odziva telesa (imunosupresivi). Pri lupusu imunski sistem (naravna obramba telesa) pomotoma napade dele lastnega telesa, vključno z ledvicami (lupusni nefritis). Z zmanjšanjem odziva imunskega sistema zdravilo zmanjša vnetje ledvic in simptome, kot so otekanje nog, gležnjev ali stopal, visok krvni tlak, utrujenost, prav tako pa izboljša delovanje ledvic.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Lupkynis

Ne jemljite zdravila Lupkynis

- če ste alergični na voklosporin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če jemljete druga zdravila, kot so tablete ketokonazola (uporabljajo se za zdravljenje Cushingovega sindroma, pri katerem telo tvori presežek kortizola), itrakonazol ali klaritromicin (uporabljata se za zdravljenje nekaterih glivičnih in bakterijskih okužb).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Lupkynis se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, če za vas velja kar koli od naslednjega:

- če se ledvična bolezen poslabša, vam bodo morda morali spremeniti odmere tega zdravila. Zdravnik bo redno preverjal, kako dobro delujejo vaše ledvice;
- če imate dejavnike tveganja za čisto aplazijo rdečih krvnih celic (*pure red cell aplasia* – PRCA) - redka bolezen, pri kateri kostni mozeg ne proizvaja dovolj rdečih krvnih celic. Med takšne

dejavnike tveganja spadajo pretekla okužba s parvovirusom B19 ali druga pretekla zdravljenja, ki lahko povzročijo PRCA;

- če imate visok krvni tlak ali se ta pri vas pojavi. Zdravnik bo prvi mesec preverjal krvni tlak vsaka dva tedna in nato redno. Morda vam bo dal zdravilo za znižanje krvnega tlaka ali vam svetoval, da prenehate jemati to zdravilo;
- to zdravilo lahko poveča tveganje za bolezen živčnega sistema, kot so glavobol, tresenje, spremembe vida, epileptični napadi, zmedenost ali šibkost ene ali več okončin. Če opazite katerega od teh novih simptomov ali poslabšanje obstoječih simptomov, bo zdravnik morda razmislil o prekinitvi zdravljenja s tem zdravilom ali zmanjšanju odmerka (glejte poglavje 4);
- če se nameravate cepiti ali ste bili cepljeni v zadnjih 30 dneh. To zdravilo lahko vpliva na odziv na cepljenje, zato je cepljenje med zdravljenjem s tem zdravilom lahko manj učinkovito;
- ne jemljite tega zdravila, če ste v preteklosti že imeli nenadne življenjsko nevarne alergijske reakcije (anafilaktične reakcije) na sojo ali arašide.

To zdravilo lahko zviša raven kalija v krvi, kar je lahko resno in zahteva zdravljenje. Zdravnik vam bo med zdravljenjem občasno preveril raven kalija v krvi.

Tega zdravila niso raziskali pri bolnikih s hudimi težavami z jetri, zato pri njih ni priporočljivo.

To zdravilo lahko vpliva na električno dejavnost vašega srca (podaljšanje intervala QT). To lahko povzroči resno motnjo srčnega ritma. Zgodnja simptoma sta omotica in omedlevica.

Sončna in UV-svetloba

To zdravilo lahko poveča tveganje za razvoj nekaterih vrst raka, zlasti kožnega. Izogibajte se izpostavljenosti sončni in ultravijolični svetlobi ali jo omejite, tako da nosite ustrezna zaščitna oblačila in pogosto nanesete kremo za sončenje z visokim zaščitnim faktorjem.

Okužbe

To zdravilo lahko poveča tveganje za razvoj okužb, od katerih so nekatere lahko resne ali celo smrtno. Posvetujte se z zdravnikom, če imate kakršne koli znake okužbe, na primer zvišano telesno temperaturo, mrzlico ali boleče grlo. Zdravnik se bo odločil, ali morate to zdravilo prenehati jemati (glejte poglavje 4).

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne vzemite, če ste mlajši od 18 let, saj ga pri tej starostni skupini niso proučili.

Starejši

Uporaba tega zdravila ni priporočljiva, če ste starejši od 75 let, saj ga pri tej starostni skupini niso proučili.

Druga zdravila in zdravilo Lupkynis

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

Zdravniku povejte še zlasti, če jemljete:

- zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje glivične okužbe, kot sta itrakonazol in flukonazol;
- zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje Cushingovega sindroma (ko telo proizvaja presežek kortizola), kot so tablete ketokonazola;
- zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje visokega krvnega tlaka ali težav s srcem, kot so digoksin, diltiazem in verapamil;
- zdravila za preprečevanje nastajanja krvnih strdkov, kot je dabigatran eteksilat;
- zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje epilepsije, kot sta karbamazepin in fenobarbital;
- zeliščne pripravke, ki vsebujejo šentjanževko in ki se uporabljajo za zdravljenje blage depresije;
- zdravila za lajšanje simptomov, povezanih s sezonskim alergijskim rinitisom, kot je feksofenadin;
- antibiotična zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje bakterijskih okužb, kot so rifampicin, klaritromicin in eritromicin;

- zdravila, ki znižujejo holesterol, kot so simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin in pravastatin;
- zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje okužb s HIV, kot je protiretrovirusno zdravilo efavirenz.

Zdravilo Lupkynis skupaj s hrano in pijačo

To zdravilo je mogoče jemati s hrano ali brez nje. Med zdravljenjem s tem zdravilom se izogibajte uživanju grenivke in grenivkega soka, saj lahko to vpliva na njegovo delovanje.

Nosečnost, dojenje in plodnost

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

To zdravilo ni priporočljivo za uporabo med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

Če dojite, to povejte zdravniku. To zdravilo lahko prehaja v materino mleko in ni znano, ali lahko vpliva na vašega otroka. Zdravnik se bo z vami pogovoril, ali je treba prekiniti zdravljenje s tem zdravilom, medtem ko dojite, ali prenehati z dojenjem.

Ni podatkov o vplivu tega zdravila na plodnost pri ljudeh.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni pričakovano, da bo zdravilo Lupkynis imelo kakršen koli vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Zdravilo Lupkynis vsebuje alkohol

To zdravilo vsebuje 21,6 mg alkohola (etanola) v eni mehki kapsuli. Zato odmerek 3 kapsul zdravila Lupkynis vsebuje 64,8 mg etanola, kar ustreza manj kot 2 ml piva oziroma 1 ml vina. Majhna količina alkohola v zdravilu ne bo imela nobenih opaznih učinkov.

Zdravilo Lupkynis vsebuje sorbitol

To zdravilo vsebuje 28,7 mg sorbitola v eni mehki kapsuli.

Zdravilo Lupkynis lahko vsebuje sojin lecitin

To zdravilo lahko vsebuje sledove sojinega lecitina. Če se vam pojavijo anafilaktične reakcije na sojo ali arašide, tega zdravila ne smete jemati.

3. Kako jemati zdravilo Lupkynis

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni odmerek zdravila Lupkynis so tri kapsule dvakrat na dan, ki jih jemljete peroralno.

Kapsule je treba pogoltniti cele in jih je mogoče jemati s hrano ali brez nje.

Dnevne odmerke vzemite vsak dan ob približno istem času, s časovnim presledkom vsaj 8 ur, idealno pa čim bližje časovnemu presledku 12 ur (na primer ob 8.00 zjutraj in 20.00 zvečer).

To zdravilo je treba uporabljati v kombinaciji z drugim imunosupresivnim zdravilom – mofetilmikofenolatom.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Lupkynis, kot bi smeli

Če ste pomotoma vzeli preveč kapsul, se takoj obrnite na zdravnika ali oddelek za nujno pomoč najbližje bolnišnice. Simptomi prevelikega odmerjanja lahko vključujejo hitro bitje srca in tresenje (nenadzorovano tresenje ali tresenje v enem ali več delih telesa).

Če ste pozabili vzeti zdravilo Lupkynis

Če izpustite odmerek, ga vzemite čim prej, v 4 urah po izpuščenem odmerku. Če je od običajnega časa, ko vzamete zdravilo, minilo več kot 4 ure, ta odmerek preprosto preskočite in vzemite naslednji redni odmerek ob običajnem času. Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali jemati zdravilo Lupkynis

Zdravljenja ne prekinite, razen če tako odloči zdravnik.

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

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Pri uporabi tega zdravila se lahko pojavijo naslednji neželeni učinki:

Resni neželeni učinki

Če se kaj od tega pojavi, takoj poiščite zdravniško pomoč, saj vam bo zdravnik morda svetoval, da to zdravilo prenehate jemati ali zmanjšate odmerek.

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- simptomi okužbe (kot so zvišana telesna temperatura, bolečine v telesu, občutek utrujenosti, kašljanje ali kihanje, slabost s siljenjem na bruhanje, bruhanje ali driska)

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov)

- novonastali simptomi težav z živci ali možgani, kot so epileptični napadi

Drugi neželeni učinki

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- okužba v zgornjem prsnem košu
- zmanjšanje števila rdečih krvnih celic, zaradi česar lahko koža postane bleda in se pojavi šibkost ali zasoplost (anemija)
- glavobol
- zvišan krvni tlak
- kašelj
- driska
- bolečina v trebuhu
- spremembe v delovanju ledvic, ki lahko zmanjšajo količino nastalega urina in povzročijo novo otekline ali poslabšanje obstoječe otekline v nogah ali stopalih

Pogosti (lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov)

- zvišana telesna temperatura, kašelj, težko ali boleče dihanje, piskanje, bolečine v prsih pri dihanju (možni simptomi pljučnice)
- okužbe, ki so lahko bakterijske, kot so okužbe sečil, ali virusne, kot je pasovec
- vnetje želodca in črevesja
- gripa
- povečane ravni kalija, opažene pri preiskavah krvi
- zmanjšan apetit
- tresenje
- slabost s siljenjem na bruhanje
- nenormalno otekanje, krvavitev in/ali vnetje dlesni
- razjede v ustih
- prebavne motnje

- izpadanje las
- čezmerna in/ali nenormalna rast dlak na katerem koli delu telesa

Neznana pogostnost (pogostosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)

- preobčutljivost

Poročanje o neželenih učinkih

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

5. Shranjevanje zdravila Lupkynis

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

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

Shranjujte v originalnem pretisnem omotu za zagotovitev zaščite pred vlago.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Takı ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Lupkynis

- Učinkovina je voklosporin. Ena mehka kapsula zdravila Lupkynis vsebuje 7,9 mg voklosporina.
- Druge sestavine so:
Vsebina kapsule: etanol, vitamin E (E307), polietilen glikol sukcinat (tokofersolan), polisorbitat 40 in srednjeveržni trigliceridi;
Ovojnica kapsule: želatina, sorbitol, glicerol, prečiščena voda, titanov dioksid (E171), rdeči železov oksid (E172), rumeni železov oksid (E172);
Pomožno tehnološko sredstvo: sojin lecitin.

Izgled zdravila Lupkynis in vsebina pakiranja

Lupkynis 7,9 mg mehke kapsule rožnate/oranžne barve, velikosti približno 13 mm × 6 mm, pakirane v pretisne omote.

En pretisni omot vsebuje 18 mehkih kapsul. Ena škatla vsebuje 180 ali 576 mehkih kapsul.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Tél/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

Lietuva

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

PRILOGA IV

ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA SPREMEMBO DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenega poročila o varnosti zdravila (PSUR) za voklosporin so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Glede na razpoložljive podatke o preobčutljivosti iz kliničnih preskušanj, poročil po začetku trženja, vključno z 10 primeri s tesno časovno povezavo, 6 primeri prenehanja simptomov ob ukinitvi zdravljenja in 2 primeroma ponovnega pojava simptomov ob ponovni uvedbi zdravljenja, odbor PRAC meni, da je vzročna povezava med voklosporinom in preobčutljivostjo vsaj smiselno možna.

Glede na razpoložljive podatke o pljučnici iz kliničnih preskušanj, poročil po začetku trženja, vključno s 24 primeri s tesno časovno povezavo, in glede na verjeten mehanizem delovanja, odbor PRAC meni, da je vzročna povezava med voklosporinom in pljučnico vsaj smiselno možna.

Glede na razpoložljive podatke o razjedah v ustih iz kliničnih preskušanj, poročil po začetku trženja, vključno z 11 primeri s tesno časovno povezavo, odbor PRAC meni, da je vzročna povezava med voklosporinom in razjedami v ustih vsaj smiselno možna.

Odbor PRAC je zaključil, da je treba informacije o zdravilih, ki vsebujejo voklosporin, ustrezno posodobiti.

Po pregledu priporočila odbora PRAC se odbor CHMP strinja s splošnimi zaključki odbora PRAC in njegovo podlago za priporočilo.

Podlaga za spremembo dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za voklosporin odbor CHMP meni, da je razmerje med koristmi in tveganji zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) voklosporin, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Odbor CHMP zato priporoča spremembo dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom.