

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Lupkynis 7,9 mg meke kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna meka kapsula sadrži 7,9 mg voklosporina.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna meka kapsula sadrži 21,6 mg etanola i 28,7 mg sorbitola.
Lupkynis može sadržavati sojin lecitin u tragovima, vidjeti dio 4.4.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Meka kapsula (kapsula)
Ružičaste/narančaste ovalne meke kapsule veličine približno 13 mm × 6 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lupkynis je u kombinaciji s mofetilmikofenolatom indiciran za liječenje odraslih bolesnika s aktivnim lupusnim nefritisom klase III, IV ili V (uključujući mješovite klase III/V i IV/V).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje lijekom Lupkynis mora započeti i nadzirati kvalificiran liječnik s iskustvom u postavljanju dijagnoze i liječenju lupusnog nefritisa.

Doziranje

Preporučena doza je 23,7 mg (tri meke kapsule od 7,9 mg), dva puta na dan.

Lijek Lupkynis preporučuje se primjenjivati dosljedno u razmacima koji su što je moguće bliži 12 sati, a najmanji razmak između doza smije biti 8 sati. Ako se doza propusti, potrebno ju je uzeti što je prije moguće unutar 4 sata od propuštene doze. Ako je od propuštene doze prošlo više od 4 sata, sljedeću dozu potrebno je uzeti prema uobičajenom rasporedu. Sljedeća doza ne smije se udvostručiti.

Lijek Lupkynis treba se primjenjivati u kombinaciji s mofetilmikofenolatom.

Liječnici trebaju procijeniti djelotvornost liječenja nakon najmanje 24 tjedna te provesti odgovarajuću analizu koristi i rizika za nastavak liječenja.

Prilagodba doze prema eGFR-u

Prije početka liječenja voklosporinom preporučuje se odrediti početnu vrijednost procijenjene brzine glomerularne filtracije (engl. *estimated glomerular filtration rate*, eGFR) te je zatim pratiti svaka dva

tjedna tijekom prvog mjeseca liječenja, a nakon toga svaka četiri tjedna.

Prilagodbe doze potrebne su u bolesnika u kojih se potvrdi smanjen eGFR (tj. u dva uzastopna mjerenja unutar 48 sati) ispod 60 ml/min/1,73 m². Ako je eGFR i dalje \geq 60 ml/min/1,73 m² nije potrebna prilagodba doze (vidjeti tablicu 1).

Tablica 1: Preporučene prilagodbe doze prema eGFR-u

Potvrđeno smanjenje eGFR-a u odnosu na početnu vrijednost ¹	Preporuka
Smanjenje za \geq 30 %	Prekinuti primjenu voklosporina. Nakon oporavka eGFR-a ponovo započeti liječenje dozom od 7,9 mg (jedna kapsula) dva puta na dan te povećavati dozu prema podnošljivosti na temelju funkcije bubrega.
Smanjenje za $>$ 20 %, a $<$ 30 %	Smanjiti dozu voklosporina za 7,9 mg (jednu kapsulu) dva puta na dan. Provjeriti eGFR unutar 2 tjedna; ako se eGFR ne oporavi, smanjiti dozu za još 7,9 mg (jednu kapsulu) dva puta na dan.
Smanjenje za \leq 20 %	Nastaviti s dosadašnjim doziranjem i pratiti.

¹ Ako je eGFR i dalje \geq 60 ml/min/1,73 m², nije potrebno ništa poduzimati

U bolesnika kod kojih je bilo potrebno smanjenje doze preporučuje se provjeriti oporavak eGFR-a unutar dva tjedna. U bolesnika u kojih je doza lijeka Lupkynis smanjena zbog smanjenja eGFR-a, potrebno je razmotriti povećanje doze za 7,9 mg dva puta na dan za svako mjerenje eGFR-a koje pokaže vrijednost \geq 80 % početne vrijednosti. Ne smije se premašiti početna doza.

Istodobna primjena s umjerenim inhibitorima CYP3A4

Kada se lijek Lupkynis primjenjuje istodobno s umjerenim inhibitorima citokroma P450 (CYP)3A4 (npr. verapamilom, flukonazolom, diltiazemom), dnevna doza mora se smanjiti na 15,8 mg ujutro i 7,9 mg navečer (vidjeti dio 4.5).

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij A, odnosno B) preporučena početna doza iznosi 15,8 mg dva puta na dan. Učinak voklosporina u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) nije procijenjen te se voklosporin ne preporučuje u toj populaciji bolesnika (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje funkcije bubrega

Preporučuje se pažljivo pratiti funkciju bubrega (vidjeti tablicu 1 i dio 4.4). Podaci o primjeni lijeka Lupkynis u bolesnika s početnom vrijednošću eGFR-a od 30 do $<$ 45 ml/min/1,73 m² su ograničeni. U tih se bolesnika primjena lijeka Lupkynis preporučuje samo ako korist nadmašuje rizik, i to u početnoj dozi od 23,7 mg dva puta na dan.

Lijek Lupkynis nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR $<$ 30 ml/min/1,73 m²) te se stoga ne preporučuje u tih bolesnika, osim ako korist nadmašuje rizik. Ako se primjenjuje, preporučena početna doza iznosi 15,8 mg dva puta na dan (vidjeti dio 5.2).

Starije osobe

Podaci za bolesnike s lupusnim nefritisom u dobi $>$ 65 godina su ograničeni, a za bolesnike u dobi $>$ 75 godina nema podataka. Lijek Lupkynis se ne preporučuje u bolesnika starijih od 75 godina (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Lupkynis u djece i adolescenata u dobi od 5 do 18 godina nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Nema relevantne primjene lijeka Lupkynis u djece mlađe od 5 godina za indikaciju lupusnog nefritisa.

Način primjene

Peroralna primjena.

Meke kapsule moraju se progutati cijele i mogu se uzimati s hranom ili bez nje. Ne preporučuje se uzimati lijek Lupkynis s grejpom ili sokom od grejpa (vidjeti dio 4.5).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Istodobna primjena voklosporina i jakih inhibitora CYP3A4 (npr. ketokonazola, itraakonazola, klaritromicina) (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Limfomi i druge maligne bolesti

Imunosupresivi povećavaju rizik od razvoja limfoma i drugih malignih bolesti, osobito na koži. Preporučuje se bolesnicima savjetovati da izbjegavaju ili ograniče izlaganje sunčevoj i UV svjetlosti bez zaštite.

Ozbiljne infekcije

Imunosupresivi, uključujući voklosporin, mogu povećati rizik od razvoja bakterijskih, virusnih, gljivičnih i protozoalnih infekcija, uključujući i oportunističke infekcije koje mogu biti ozbiljne ili smrtonosne (vidjeti dio 4.8). Tijekom liječenja voklosporinom, bolesnike se mora pažljivo pratiti radi mogućih infekcija. Ako se razvije infekcija, potrebno je procijeniti korist od nastavka liječenja voklosporinom u odnosu na rizik od nastavka primjene.

Bubrežna toksičnost

U bolesnika liječenih voklosporinom uočene su nuspojave akutnog pogoršanja funkcije bubrega ili smanjenje eGFR-a, kao i s drugim inhibitorima kalcineurina. U prva četiri tjedna liječenja voklosporinom uočeno je hemodinamsko smanjenje eGFR-a (vidjeti dio 4.8). To se može zbrinuti prilagodbom doze. Preporučuje se redovito praćenje vrijednosti eGFR-a (vidjeti dio 4.2).

Izolirana aplazija crvene krvne loze

U bolesnika liječenih drugim inhibitorima kalcineurina prijavljeni su slučajevi izolirane aplazije crvene krvne loze (engl. *pure red cell aplasia*, PRCA). Svi ti bolesnici imali su čimbenike rizika za razvoj PRCA-e, kao što su infekcija parvovirusom B19, primarna bolest ili istodobno liječenje povezana s PRCA-om. Mehanizam razvoja PRCA-e uzrokovane primjenom inhibitora kalcineurina nije razjašnjen. Ako se dijagnosticira PRCA, potrebno je razmotriti prekid primjene lijeka Lupkynis.

Hiperkalijemija

Kod liječenja inhibitorima kalcineurina, uključujući voklosporin, prijavljena je hiperkalijemija koja može biti ozbiljna i zahtijevati liječenje (vidjeti dio 4.8). Istodobna primjena lijekova koji su povezani s hiperkalijemijom (npr. diuretici koji štede kalij, inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori), blokatori angiotenzinskih receptora (ARB)) može povećati rizik od hiperkalijemije. Preporučuje se tijekom liječenja periodički pratiti razine kalija u serumu bolesnika.

Hipertenzija

Voklosporin može uzrokovati ili pogoršati sistemska hipertenziju (vidjeti dio 4.8). Nakon uvođenja voklosporina potrebno je pratiti krvni tlak svaka dva tjedna tijekom prvih mjesec dana, a zatim prema

kliničkim indikacijama. U slučaju klinički značajnog porasta krvnog tlaka potrebno je slijediti preporuke u tablici 2.

Tablica 2: Preporuke za liječenje hipertenzije

Krvni tlak	Preporuka
Sistolički tlak > 130 i ≤ 165 mmHg i dijastolički tlak > 80 i ≤ 105 mmHg	Može se uvesti/prilagoditi antihipertenzivna terapija
Krvni tlak $> 165/105$ mmHg, sa simptomima hipertenzije	Prekinuti primjenu voklosporina i uvesti/prilagoditi antihipertenzivnu terapiju

Produljenje QT intervala

Primjena voklosporina u kombinaciji s drugim lijekovima za koje se zna da produljuju QTc interval može dovesti do klinički značajnog produljenja QT intervala. Određene okolnosti, uključujući bradikardiju, hipokalijemiju ili hipomagnezijemiju, istodobnu primjenu drugih lijekova koji produljuju QTc interval te kongenitalno produljenje QT intervala, mogu povećati rizik od pojave *torsades de pointes* i/ili iznenadne smrti povezane s primjenom lijekova koji produljuju QT interval.

Neurotoksičnost

Bolesnici koji se liječe imunosupresivima, uključujući voklosporin, imaju povećan rizik od neurotoksičnosti (vidjeti dio 4.8). Bolesnike je potrebno pratiti radi nastupa novih ili pogoršanja postojećih neuroloških simptoma, uključujući napadaje, tremor ili znakove i simptome koji upućuju na sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (engl. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) te je, u slučaju njihove pojave, potrebno razmotriti smanjenje doze ili prekid primjene voklosporina.

Oštećenje funkcije jetre

Voklosporin nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh stadij C) te se stoga njegova primjena ne preporučuje u toj populaciji bolesnika.

Cijepljenje

Imunosupresivi mogu utjecati na odgovor na cjepivo te cijepljenje tijekom liječenja voklosporinom može biti manje djelotvorno. Potrebno je izbjegavati primjenu živih atenuiranih cjepiva.

Istodobna primjena s drugim lijekovima

Istodobna primjena voklosporina s umjerenim ili jakim induktorima CYP3A4 se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Sigurnost i djelotvornost voklosporina u kombinaciji s ciklofosamidom nisu ustanovljene.

Pomoćne tvari

Etanol

Ovaj lijek sadrži 21,6 mg alkohola (etanola) u jednoj mekoj kapsuli. Dakle, doza od 23,7 mg lijeka Lupkynis sadrži 64,8 mg etanola. Količina alkohola u dozi od 23,7 mg ovog lijeka odgovara količini koja se nalazi u manje od 2 ml piva ili 1 ml vina. Mala količina alkohola prisutna u ovom lijeku neće imati nikakav zamjetan učinak.

Sorbitol

Ovaj lijek sadrži 28,7 mg sorbitola u jednoj mekoj kapsuli. Treba uzeti u obzir aditivni učinak istodobno primijenjenih lijekova koji sadrže sorbitol (ili fruktozu) te unos sorbitola (ili fruktoze)

prehranom. Sadržaj sorbitola u lijekovima za peroralnu primjenu može utjecati na bioraspoloživost drugih istodobno primijenjenih lijekova za peroralnu primjenu.

Sojin lecitin (mogući ostaci iz proizvodnog procesa)

Ovaj lijek može sadržavati sojin lecitin u tragovima. Bolesnici koji su imali anafilaktičke reakcije na soju ili kikiriki ne smiju uzimati ovaj lijek.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Voklosporin se metabolizira putem CYP3A4 i inhibitor je P-glikoproteina (P-gp) i polipeptida za prijenos organskih aniona (engl. *organic-anion.transporting polypeptide*, OATP) OATP1B1 i OATP1B3.

Mogući utjecaj drugih lijekova na izloženost voklosporinu

Voklosporin se metabolizira putem CYP3A4. Istodobna primjena lijekova ili biljnih pripravaka za koje je poznato da inhibiraju ili induciraju CYP3A4 može utjecati na metabolizam voklosporina te tako uzrokovati porast ili pad razine voklosporina u krvi.

Inhibitori CYP3A4

Izloženost voklosporinu bila je 18,6 puta veća u prisutnosti jakog inhibitora CYP3A4 ketokonazola u odnosu na izloženost pri primjeni samog voklosporina. Istodobna primjena voklosporina s jakim inhibitorima CYP3A4 (npr. ketokonazolom, itrakonazolom, klaritromicinom) je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Izloženost voklosporinu bila je 2,71 puta veća u prisutnosti umjerenog inhibitora CYP3A4 verapamila u odnosu na izloženost pri primjeni samog voklosporina. Kada se voklosporin primjenjuje istodobno s umjerenim inhibitorom CYP3A4 (npr. verapamilom, flukonazolom, eritromicinom, diltiazemom, grejpom ili sokom od grejpa) potrebno je smanjiti dozu na 15,8 mg ujutro i 7,9 mg navečer (vidjeti dio 4.2).

Slabi inhibitori CYP3A4 mogu povećati izloženost voklosporinu, ali nisu provedena ispitivanja *in vivo*. Nije potrebna prilagodba doze kada se voklosporin primjenjuje istodobno sa slabim inhibitorima CYP3A4, ali se preporučuje dodatno praćenje vrijednosti eGFR-a prilikom uvođenja liječenja slabim inhibitorom CYP3A4.

Induktori CYP3A4

Izloženost voklosporinu bila je 87 % manja, a maksimalna koncentracija (C_{maks}) 68 % niža u prisutnosti jakog induktora CYP3A4, rifampicina, (600 mg jednom na dan tijekom 10 uzastopnih dana) u odnosu na izloženosti pri primjeni samog voklosporina. Očekuje se da će istodobna primjena višekratnih doza umjerenih induktora CYP3A4 također dovesti do klinički značajnog smanjenja izloženosti voklosporinu.

Ne preporučuje se istodobna primjena jakih i umjerenih induktora CYP3A4 (npr. karbamazepina, fenobarbitala, rifampicina, gospine trave, efavirenza) s voklosporinom (vidjeti dio 4.4). Slabi induktori CYP3A4 također mogu dovesti do smanjenja izloženosti, a moguće i smanjene djelotvornosti, ali klinički značaj nije poznat.

Mogući utjecaj voklosporina na izloženost drugim lijekovima

Supstrati P-glikoproteina

Voklosporin je inhibitor P-glikoproteina (P-gp). Istodobna primjena voklosporina s višekratnim dozama digoksina povećala je C_{maks} digoksina za 1,51 puta, a površinu ispod krivulje (engl. *area under the curve*, AUC) za 1,25 puta. Potreban je oprez u slučaju istodobne primjene voklosporina s osjetljivim supstratima P-gp-a, osobito onima s uskim terapijskim indeksom (npr. digoksinom, dabigatraneteksilatom, feksofenadinom), pri čemu je bolesnike potrebno odgovarajuće pratiti sukladno uputama u pripadajućim informacijama o lijeku.

Supstrati prijenosnika OATP1B1/OATP1B3

Voklosporin je inhibitor prijenosnika OATP1B1 i OATP1B3. U jednom je kliničkom ispitivanju istodobna primjena jednokratne doze simvastatina od 40 mg s voklosporinom u dozi od 23,7 mg primijenjenim dva puta na dan dovela do porasta C_{max} i AUC aktivnog metabolita simvastatinske kiseline (osjetljivog supstrata OATP1B1/OATP1B3) za 3,1 puta, odnosno 1,8 puta. U istom ispitivanju, izloženost ishodišnom lijeku simvastatinu (koji je i supstrat BCRP-a) izražena kao AUC nije se promijenila, dok je C_{max} simvastatina porastao 1,6 puta, što bi se moglo pripisati interakciji BCRP-a u crijevima i voklosporina. Bolesnike je potrebno pratiti radi štetnih događaja kao što su miopatija i rabdomioliza kada se supstrati prijenosnika OATP1B1/OATP1B3 (npr. simvastatin, atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin) primjenjuju istodobno s voklosporinom.

Supstrati prijenosnika BCRP

Voklosporin inhibira protein rezistencije raka dojke (engl. *breast cancer resistance protein*, BCRP) *in vitro*. Ne može se isključiti klinički relevantna inhibicija BCRP-a u crijevima pa voklosporin može izazvati porast koncentracije njegovih supstrata *in vivo*. Prilikom istodobne primjene s voklosporinom, potrebno je pratiti primjenu supstrata BCRP-a kod kojih male promjene koncentracije mogu dovesti do ozbiljne toksičnosti (npr. rosuvastatin).

Mofetilmikofenolat

Istodobna primjena voklosporina i mofetilmikofenolata (MMF) nije imala klinički značajan utjecaj na koncentraciju mikofenolatne kiseline u krvi.

Supstrati CYP3A4

Višekratna peroralna primjena voklosporina (0,4 mg/kg dva puta na dan) nije klinički značajno utjecala na farmakokinetiku midazolama, osjetljivog supstrata CYP3A4.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni voklosporina u trudnica ograničeni (manje od 300 ishoda trudnoće). Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Ne preporučuje se koristiti lijek Lupkynis tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se voklosporin/metaboliti u majčino mlijeko. Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci u životinja pokazuju da se voklosporin/metaboliti izlučuju u mlijeko (za detalje vidjeti 5.3). Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče.

Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Lupkynis uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nema podataka o utjecaju voklosporina na plodnost u ljudi. U ispitivanjima na životinjama, uočene su promjene u spolnom sustavu mužjaka, povezane s voklosporinom (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Lupkynis ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave uz primjenu voklosporina su smanjen eGFR (26,2 %) i hipertenzija (19,1 %).

Najčešće prijavljene ozbiljne nuspojave uz primjenu voklosporina bile su infekcije (10,1 %), akutno zatajenje bubrega (3 %) i hipertenzija (1,9 %).

U prva 4 tjedna liječenja voklosporinom često se javlja hemodinamsko smanjenje eGFR-a koje se kasnije stabilizira, čak i uz nastavak liječenja (vidjeti dio 4.4).

Tablični prikaz nuspojava

U tablici 3 prikazane su nuspojave u bolesnika s lupusnim nefritisom koji su se liječili preporučenom dozom voklosporina s medijanom trajanja liječenja od godinu dana u dva placebom kontrolirana klinička ispitivanja.

Sve nuspojave navedene su prema klasifikaciji organskih sustava i učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 3: Nuspojave

Klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često
Infekcije i infestacije	Infekcija gornjih dišnih putova ¹	Gripa Herpes zoster Gastroenteritis Infekcija mokraćnog sustava
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Anemija	
Poremećaji metabolizma i prehrane		Hiperkalijemija Smanjen apetit
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja	Napadaj Tremor
Krvožilni poremećaji	Hipertenzija ²	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprja	Kašalj	
Poremećaji probavnog sustava	Proljev Bol u abdomenu ³	Mučnina Hiperplazija gingive ⁴ Dispepsija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Alopecija Hipertrichoza ⁵
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Smanjena brzina glomerularne filtracije ^{6,7}	Akutna bolest bubrega ⁶ Akutno zatajenje bubrega ⁶

¹ Uključuje sljedeće preporučene pojmove: virusna infekcija gornjih dišnih putova i bakterijska infekcija gornjih dišnih putova

² Uključuje sljedeće preporučene pojmove: povišen krvni tlak, povišen dijastolički krvni tlak, dijastolička hipertenzija

³ Uključuje sljedeće preporučene pojmove: bol u gornjem dijelu abdomena, nelagoda u abdomenu

⁴ Uključuje sljedeće preporučene pojmove: gingivitis, krvarenje gingive, hipertrofija gingive, oticanje gingive

⁵ Uključuje sljedeće preporučene pojmove: hipertrichoza, hirzutizam

⁶ Uključuje preporučeni pojam: oštećenje funkcije bubrega

⁷ Uključuje preporučeni pojam: povišena razina kreatinina u krvi

Opis odabranih nuspojava

Infekcije

Ukupna učestalost infekcija bila je 62,2 % u skupini koja je primala voklosporin, a 54,9 % u skupini koja je primala placebo. Infekcije koje su se javile u najmanje 5 % bolesnika koji su primali voklosporin te za najmanje 1 % češće nego u bolesnika koji su primali placebo bile su infekcije mokraćnog sustava, virusne infekcije gornjih dišnih putova, herpes zoster i gastroenteritis. Ozbiljne infekcije javile su se u 10,1 % bolesnika koji su primali voklosporin i 10,2 % bolesnika koji su primali placebo, a najčešće su bile pneumonija (voklosporin 4,1 %; placebo 3,8 %), gastroenteritis (voklosporin 1,5 %; placebo 0,4 %) i infekcije mokraćnog sustava (voklosporin 1,1 %; placebo 0,4 %). Ozbiljne oportunističke infekcije javile su se u 1,1 % bolesnika koji su primali voklosporin te u 0,8 % bolesnika koji su primali placebo. Infekcije sa smrtnim ishodom javile su se u 0,7 % bolesnika koji su primali voklosporin i u 0,8 % bolesnika koji su primali placebo (vidjeti dio 4.4).

Bubrežna toksičnost

Nuspojave koje upućuju na bubrežnu toksičnost i koje su se javile s učestalošću za ≥ 1 % većom uz voklosporin nego uz placebo bile su smanjen eGFR (26,2 % naspram 9,4 %), oštećenje funkcije bubrega (5,6 % naspram 2,6 %), akutno zatajenje bubrega (3,4 % naspram 0,8 %) i hiperkalijemija (1,9 % naspram 0,8 %). Ozbiljne nuspojave prijavljene su u 5,2 % bolesnika koji su primali voklosporin i 3,4 % bolesnika koji su primali placebo.

Najčešće nuspojave koje su dovele do prilagodbe doze (smanjenje doze ili privremeni prekid) bile su smanjen eGFR (voklosporin 23,6 %; placebo 6,8 %), oštećenje funkcije bubrega (voklosporin 3,0 %; placebo 0,8 %) i akutno zatajenje bubrega (voklosporin 0,7 %; placebo 0). Najčešće nuspojave koje su dovele do trajnog prekida primjene lijeka bile su smanjen eGFR (voklosporin 3,7 %; placebo 1,9 %) i oštećenje funkcije bubrega (voklosporin 1,9 %; placebo 1,5 %). Nakon smanjenja eGFR-a, medijan vremena do oporavka u bolesnika liječenih voklosporinom u kojih je eGFR bio smanjen za ≥ 20 % iznosio je 49 dana. Slično tome, u bolesnika u kojih je eGFR bio smanjen za ≥ 30 % medijan vremena do oporavka u skupini liječenoj voklosporinom iznosio je 102 dana.

Hipertenzija

Hipertenzija je prijavljena u 19,1 % bolesnika koji su primali voklosporin te u 8,6 % bolesnika koji su primali placebo. Učestalost hipertenzije bila je najveća u prva 4 tjedna liječenja voklosporinom, a zatim je opadala. Hipertenzija je bila teška u 1,1 % bolesnika koji su primali voklosporin i 0,8 % bolesnika koji su primali placebo. Ozbiljna hipertenzija javila se u 1,9 % bolesnika koji su primali voklosporin i u 0,4 % bolesnika koji su primali placebo.

Dugotrajna izloženost (do 36 mjeseci)

Profil nuspojava uz dugotrajno liječenje (od 12 do 36 mjeseci) odgovarao je onom uočenom tijekom prve godine liječenja, međutim, učestalost većine nuspojava bila je manja u narednim godinama. Ukupna učestalost infekcija bila je 49,1 % u skupini koja je primala voklosporin, a 43,0 % u skupini koja je primala placebo. Infekcije koje su se javile u najmanje 5 % bolesnika koji su primali voklosporin te za najmanje 1 % češće nego u bolesnika koji su primali placebo bile su infekcije mokraćnog sustava, infekcije gornjih dišnih putova, virusne infekcije gornjih dišnih putova i gastroenteritis. Ozbiljne infekcije javile su se u 6,9 % bolesnika koji su primali voklosporin i 8,0 % bolesnika koji su primali placebo, a najčešće su bile infekcija koronavirusom (voklosporin 1,7 %; placebo 5,0 %) i virusna pneumonija (voklosporin 1,7 %; placebo 0 %). Nuspojave koje upućuju na bubrežnu toksičnost, a koje su se javile češće uz voklosporin nego uz placebo bile su smanjen eGFR (10,3 % naspram 5,0 %) i oštećenje funkcije bubrega (3,4 % naspram 2,0 %). Hipertenzija je prijavljena u 8,6 % bolesnika koji su primali voklosporin te u 7,0 % bolesnika koji su primali placebo.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u [Dodatku V](#)**.

4.9 Predoziranje

Uz voklosporin su prijavljeni slučajevi nenamjernog predoziranja, a simptomi su uključivali tremor i tahikardiju. U ispitivanju interakcija u zdravih dobrovoljaca, istodobna primjena ketokonazola i voklosporina dovela je do porasta izloženosti voklosporinu za 18,6 puta te su uočeni porast razine kreatinina u serumu, smanjenje razine magnezija u serumu i porast krvnog tlaka. Simptomi predoziranja drugim inhibitorima kalcineurina (ali koji nisu uočeni uz voklosporin) uključuju glavobolju, mučninu i povraćanje, infekcije, urtikariju, letargiju, promjene razina elektrolita te porast ureje i alanin aminotransferaze u krvi.

Nije dostupan specifičan antidot za voklosporin. Ako dođe do predoziranja, potrebno je provoditi opće potporne mjere i simptomatsko liječenje, uključujući privremeni prekid liječenja voklosporinom te određivanje ureje u krvi, kreatinina u serumu, eGFR-a te razine alanin aminotransferaze.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Imunosupresivi, inhibitori kalcineurina, ATK oznaka: L04AD03

Mehanizam djelovanja

Voklosporin je inhibitor kalcineurina, imunosupresiv koji inhibira kalcineurin ovisno o dozi, sve do maksimalne doze od 1,0 mg/kg. Aktivacija limfocita uključuje porast intracelularne koncentracije kalcija. Kalcineurin je fosfataza ovisna o kalciju/kalmodulinu čija je aktivnost potrebna za indukciju proliferacije T-stanica i proizvodnje limfokina u njima. Imunosupresivno djelovanje dovodi do inhibicije proliferacije limfocita, inhibicije stvaranja T-staničnih citokina i sprječava ekspresiju površinskih antigena za aktivaciju T-stanica.

Farmakodinamički učinci

Elektrofiziologija srca

U randomiziranom, placebom i aktivno kontroliranom (moksifloksacin 400 mg) ispitivanju jednokratne doze s paralelnim skupinama, uz voklosporin je uočen učinak na produljenje QT intervala ovisan o dozi, u rasponu doza od 0,5 mg/kg do 4,5 mg/kg (do 9 puta veća izloženost od terapijske). Produljenje QT intervala ovisno o dozi doseglo je maksimum produljenja QTc intervala između 4 sata i 6 sati nakon uzimanja pri različitim režimima doziranja. Maksimalne prosječne promjene QTcF intervala od početne vrijednosti uz dozu voklosporina od 0,5 mg/kg; 1,5 mg/kg; 3,0 mg/kg i 4,5 mg/kg, prilagođene prema placebo, iznosile su 6,4 ms; 17,5 ms; 25,7 ms, odnosno 34,6 ms.

U odvojenom, randomiziranom, placebom kontroliranom ispitivanju s ukriženim skupinama u 31 zdravog ispitanika nakon 7 dana liječenja voklosporinom u dozama od 0,3 mg/kg; 0,5 mg/kg i 1,5 mg/kg dva puta na dan (približno 6 puta veća izloženost od terapijske) uočen je izostanak velikih prosječnih produljenja (tj. > 20 ms). Mehanizam djelovanja na produljenje QT intervala kakvo je uočeno u ispitivanju jednokratnog i višekratnog doziranja nije poznat.

Prema podacima o bolesnicima s lupusnim nefritisom koji su primali 23,7 mg ili 39,5 mg voklosporina dva puta na dan, regresijska analiza promjene QTcF intervala od početne vrijednosti prilagođena prema placebo pokazala je minimalan negativni nagib (-0,065344 ms/ng/ml), bez statističke razlike u odnosu na nagib od 0 (p = 0,1042).

Klinička djelotvornost i sigurnost

Sigurnost i djelotvornost voklosporina ispitivane su u dva placebom kontrolirana klinička ispitivanja (AURORA 1 i AURA-LV) u bolesnika s lupusnim nefritisom klase III ili IV (samima ili u kombinaciji

s klasom V) ili samo klase V. Svi bolesnici primali su i osnovnu terapiju: mofetilmikofenolat (2 g/dan) i kortikosteroide (do ukupno 1 g metilprednizolona intravenski (i.v.) 1. i 2. dana, a zatim početnu dozu peroralnih kortikosteroida od 25 mg/dan (ili 20 mg/dan ako je tjelesna težina bila < 45 kg) koja se postupno smanjivala do 2,5 mg/dan do 16. tjedna).

Bolesnici koji su završili ispitivanje AURORA 1 mogli su prijeći u dvogodišnji nastavak ispitivanja (AURORA 2).

Ispitivanje faze 3, AURORA 1

Ispitivanje AURORA 1 bilo je prospektivno, randomizirano, dvostruko slijepo ispitivanje faze 3 u kojem se uspoređivala primjena 23,7 mg (što odgovara dozi od 0,37 mg/kg) voklosporina dva puta na dan (n = 179) i placebo (n = 178) tijekom razdoblja liječenja od 52 tjedna. Demografske značajke bolesnika u ispitivanju bile su dobro usklađene među terapijskim skupinama. Prosječna dobi bila je 33 godine (raspon od 18 do 72 godine), a većina bolesnika bile su žene (87,7 %), od kojih je 81,8 % bilo reproduktivne dobi.

Većina bolesnika bili su bijelci (36,1 %) ili azijski (30,5 %), a približno trećina ispitivane populacije bili su Hispanoamerikanci i Latinoamerikanci. Prosječna tjelesne težine bila je 66,5 kg (raspon od 36 kg do 142 kg). Medijan vremena od postavljanja dijagnoze sistemskog eritemskog lupusa bio je 5,0 godina, a medijan vremena od postavljanja dijagnoze lupusnog nefritisa bio je 2,0 godine.

Prije uključivanja u ispitivanje AURORA 1, većina bolesnika (98 %) prethodno je primala terapiju za liječenje lupusnog nefritisa, a njih 55 % uzimalo je mofetilmikofenolat u vrijeme probira. Udio bolesnika s lupusnim nefritisom koji prethodno nisu bili liječeni bio je vrlo nizak (2 %).

U skupini koja je primala voklosporin više je bolesnika postiglo bubrežni odgovor, koji je bio primarna mjera ishoda, nego u skupini koja je primala placebo (tablica 4).

Tablica 4: AURORA 1 – Sažetak ključnih ishoda djelotvornosti

	Voklosporin n = 179 n (%)	Placebo n = 178 n (%)	Omjer izgleda naspram placeba (95 % CI)	p-vrijednost
Bubrežni odgovor u 52. tjednu	73 (40,8)	40 (22,5)	2,65 (1,64; 4,27)	< 0,001
Bubrežni odgovor u 24. tjednu	58 (32,4)	35 (19,7)	2,23 (1,34; 3,72)	= 0,002
Djelomični bubrežni odgovor* u 24. tjednu	126 (70,4)	89 (50,0)	2,43 (1,56; 3,79)	< 0,001
Djelomični bubrežni odgovor* u 52. tjednu	125 (69,8)	92 (51,7)	2,26 (1,45; 3,51)	< 0,001

* Djelomični bubrežni odgovor definiran je kao 50 %-tno smanjenje UPCR-a.

Napomene: CI = interval pouzdanosti (engl. *confidence interval*); UPCR = omjer proteina i kreatinina u urinu (engl. *urine protein to creatinine ratio*)

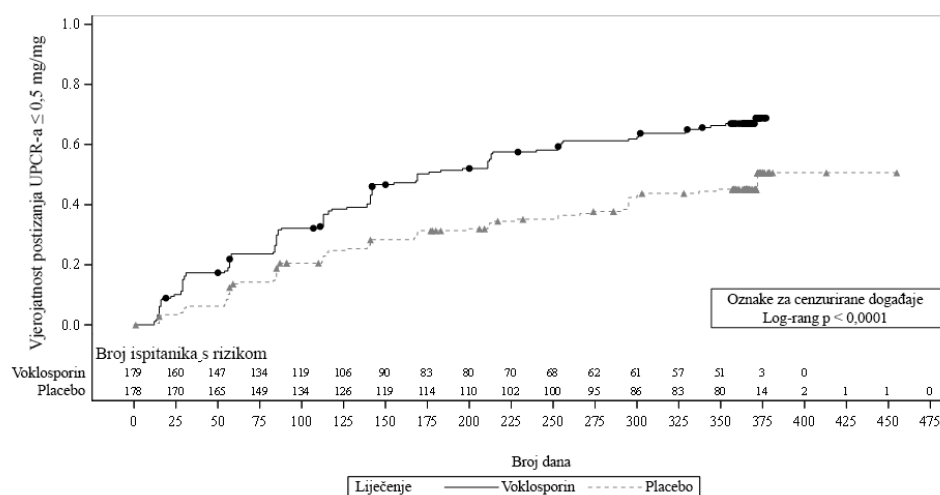
Ukupan udio bolesnika koji je postigao pojedine komponente procjenjivane u sklopu primarne mjere ishoda nakon 52 tjedna u skupini koja je primala voklosporin naspram skupine koja je primala placebo bio je:

- omjer proteina i kreatinina u urinu (engl. *urine protein to creatinine ratio*, UPCR) \leq 0,5 mg/mg: 45,3 % naspram 23,0 %
- normalna, stabilna funkcija bubrega (definirana kao eGFR \geq 60 ml/min/1,73 m² ili bez potvrđenog smanjenja eGFR-a od početne vrijednosti za > 20 %): 82,1 % naspram 75,8 %
- održana mala doza steroida (ne viša od 10 mg tijekom \geq 3 uzastopna dana ili ukupno \geq 7 dana u razdoblju od 44. do

- 52. tjedna: 87,2 % naspram 85,4 %
- bez primanja terapije spasa (*rescue*) za lupusni nefritis: 91,1 % naspram 86,5 %

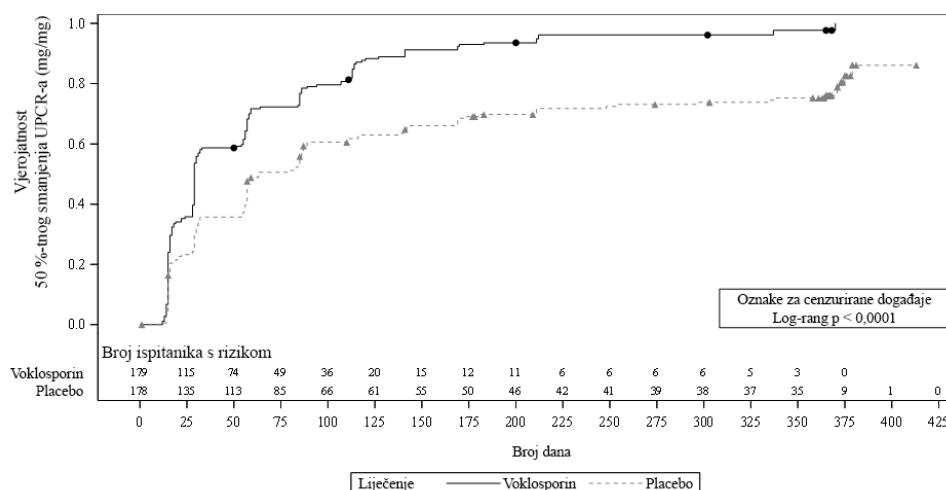
U skupini koja je primala voklosporin više je bolesnika doseglo UPCR $\leq 0,5$ mg/mg nego u skupini koja je primala placebo (64,8 % naspram 43,8 %), a i vrijeme do postizanja UPCR-a $\leq 0,5$ mg/mg bilo je značajno kraće uz liječenje voklosporinom (medijan vremena: 169 dana naspram 372 dana uz primanje placeba; omjer hazarda (HR) 2,02; 95 % CI: 1,51; 2,70; $p < 0,001$).

Slika 1: Kaplan-Meierova krivulja vremena (dani) do postizanja UPCR-a $\leq 0,5$ mg/mg



Vrijeme do postizanja 50 %-tnog smanjenja UPCR-a bilo je značajno kraće u skupini koja je primala voklosporin nego u skupini koja je primala placebo (HR 2,05; 95 % CI: 1,62; 2,60; $p < 0,001$). Medijan vremena do postizanja 50 %-tnog smanjenja UPCR-a bio je 29 dana uz voklosporin naspram 63 dana uz placebo (Slika 2).

Slika 2: Kaplan-Meierova krivulja vremena (dani) do postizanja 50 %-tnog smanjenja UPCR-a od početne vrijednosti



Više od 80 % bolesnika u ispitivanju AURORA 1 postiglo je smanjenje peroralne doze kortikosteroida na $\leq 2,5$ mg/dan u 24. tjednu i tu je dozu uspješno zadržati više od 75 % bolesnika u 52. tjednu.

Ispitivanje faze 3, AURORA 2

Ispitivanje AURORA 2 bilo je nastavak ispitivanja za procjenu sigurnosti i djelotvornosti dugotrajne primjene voklosporina u bolesnika koji su završili liječenje u ispitivanju AURORA 1. Bolesnici su se liječili jednako kao na kraju ispitivanja AURORA 1 i primali istu dozu voklosporina ($n = 116$) ili

placebo (n = 100) te su nastavili liječenje tijekom sljedeće 2 godine. Više od 85 % bolesnika završilo je ispitivanje (voklosporin: 87,1 %, placebo 85,0 %), a 79,3 % bolesnika koji su primali voklosporin i 73 % bolesnika koji su primali placebo još su uvijek primali ispitivano liječenje na kraju ispitivanja.

Udio bolesnika s bubrežnim odgovorom nakon 36 mjeseci iznosio je 33 % (59/179) u skupini liječenoj voklosporinom i 22 % (39/178) u skupini koja je primala placebo (populacija predviđena za liječenje [engl. *intent to treat*, ITT], AURORA 1) te 51 % (59/116) u skupini liječenoj voklosporinom i 39 % (39/100) u skupini koja je primala placebo (ITT, AURORA 2).

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Lupkynis u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije za indikaciju lupusnog nefritisa (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene (voklosporin 23,7 mg dva puta na dan) medijan vremena do postizanja maksimalne koncentracije u punoj krvi (C_{max}) je 1,5 sat (raspon: od 0,75 do 2 sata). Uz režim doziranja od dva puta na dan, voklosporin postiže stanje dinamičke ravnoteže nakon 6 dana, a akumulira se približno dvostruko u odnosu na jednokratnu dozu. U stanju dinamičke ravnoteže prosječan C_{max} voklosporina u punoj krvi iznosio je 120 mg/ml (32 % CV) (koeficijent varijacije, engl. *coefficient of variation*, CV), a najniža koncentracija prije sljedeće doze 15,0 ng/ml (49 % CV). Podaci iz *in vitro* ispitivanja s ciljem utvrđivanja je li voklosporin supstrat efluksnih prijenosnika P-gp-a ili BCRP-a nisu dovela do jasnih zaključaka, ali se ne očekuje klinički relevantan utjecaj inhibitora P-gp-a/BCRP-a.

Primjena voklosporina istodobno s hranom smanjila je i brzinu i opseg apsorpcije. C_{max} i AUC voklosporina bili su smanjeni za 53 %, odnosno 25 % kada se voklosporin davao uz obrok bogat masnoćama, a za 29 %, odnosno 15 % kada se davao uz posni obrok. Ove promjene nisu se smatrale klinički značajnima. Zato se voklosporin može uzimati s hranom ili bez nje.

Distribucija

Postotak vezanja voklosporina za proteine plazme iznosi 97 %. Voklosporin se u značajnoj mjeri raspodjeljuje u eritrocite, a distribucija voklosporina između pune krvi i plazme ovisna je o koncentraciji i temperaturi. Analizom populacijske farmakokinetike u bolesnika određen je prividni volumen distribucije (V_{ss}/F) od 2154 l.

Biotransformacija

Voklosporin se opsežno metabolizira, uglavnom putem CYP3A4 u oksidativne metabolite. Nakon primjene jednokratne doze [^{14}C]-voklosporina, glavna cirkulirajuća komponenta je voklosporin. U punoj krvi u ljudi pronađen je jedan glavni metabolit i on je bio zaslužan za 16,7 % ukupne izloženosti. Ne očekuje se da glavni metabolit doprinosi farmakološkoj aktivnosti voklosporina jer se pokazao otprilike 8 puta manje potentnim u testu proliferacije limfocita, a i izloženost metabolitu manja je nego izloženost voklosporinu.

Eliminacija

Prosječan prividni klirens u stanju dinamičke ravnoteže (CL_{ss}/F) nakon 23,7 mg voklosporina dva puta na dan je 63,6 l/h (37,5 % CV). Prosječan terminalni poluvijek ($t_{1/2}$) u stanju dinamičke ravnoteže je približno 30 sati (raspon: 24,9 do 36,5 sati).

Nakon jednokratne peroralne primjene 70 mg [^{14}C]-voklosporina, 94,8 % radioaktivnosti prikupljeno je unutar 168 sati od primjene: 92,7 % prikupljeno je u fecesu (uključujući 5 % u obliku

nepromijenjenog voklosporina), a 2,1 % je prikupljeno u urinu (uključujući 0,25 % u obliku nepromijenjenog voklosporina).

Linearnost/nelinearnost

U zdravih dobrovoljaca uočena je nelinearnost između doze i izloženosti uz manje doze u ispitivanom rasponu (od 0,25 mg/kg do 1,5 mg/kg dva puta na dan), što je relativno malo utjecalo na farmakokinetiku. Faktor proporcionalnosti s dozom uvijek je bio manji od 1,5. Ova nelinearnost nije zabilježena u rasponu doza koje su ispitivane u bolesnika s lupusnim nefritisom.

Farmakokinetika u posebnim populacijama

Oštećenje funkcije bubrega

U kliničkim se ispitivanjima funkcija bubrega pratila određivanjem eGFR-a i doze su se prilagođavale u skladu s prethodno definiranim protokolom za prilagodbu doze. Uključeni bolesnici s lupusnim nefritisom imali su početnu vrijednost eGFR-a > 45 ml/min/1,73 m². Prilagodbe doza moraju biti u skladu s preporukama navedenim u tablici 1.

U posebnom ispitivanju oštećenja funkcije bubrega pokazalo se da su nakon jednokratnih i višekratnih doza voklosporina, C_{max} i AUC u dobrovoljaca s blagim (klirens kreatinina (CL_{Cr}) 60 ml/min do 89 ml/min, procijenjeno Cockcroft Gaultovom formulom) i umjerenim (CL_{Cr} 30 ml/min do 59 ml/min) oštećenjem funkcije bubrega bili slični onima u dobrovoljaca s normalnom funkcijom bubrega (CL_{Cr} ≥ 90 ml/min). Nakon jednokratne doze voklosporina u dobrovoljaca s teškim oštećenjem funkcije bubrega (CL_{Cr} < 30 ml/min), C_{max} i AUC porasli su za 1,5 odnosno 1,7 puta. Utjecaj bolesti bubrega u završnom stadiju (s hemodijalizom ili bez nje) na farmakokinetiku voklosporina nije poznat (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje funkcije jetre

U posebnom ispitivanju oštećenja funkcije jetre uspoređena je sistemska izloženost voklosporinu u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh A, odnosno B) i zdravih ispitanika s normalnom funkcijom jetre. U bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije jetre C_{max} i AUC₀₋₄₈ voklosporina porasli su za 1,5 odnosno približno 2 puta (vidjeti dio 4.2). Voklosporin nije ispitivan u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh C) te se njegova primjena u tih bolesnika ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Dob, spol, rasa i tjelesna težina

Analiza populacijske farmakokinetike u kojoj je ocijenjen utjecaj dobi, spola, rase i tjelesne težine ne upućuje na klinički značajan utjecaj ovih kovarijata na izloženost voklosporinu.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nuspojave koje nisu zabilježene u kliničkim ispitivanjima, ali su zapažene u životinja pri razinama izloženosti sličnima razinama izloženosti u ljudi i s mogućom važnošću za kliničku primjenu, bile su sljedeće:

U ispitivanjima ponovljenih doza u životinja zabilježeni su neurohistološki nalazi glioze i perivaskularnih infiltrata u mozgu i kralježničnoj moždini u štakora, ali ne u pasa ni majmuna. Takvi nalazi nisu opaženi pri dozama koje iznose približno 0,3 puta maksimalne preporučene doze u ljudi (engl. *maximum recommended human dose*, MRHD) od 23,7 mg voklosporina dva puta na dan, na temelju izloženosti lijeku (AUC).

U toksikološkom ispitivanju peroralne primjene na makaki majmunima u trajanju od 39 tjedana, došlo je do razvoja malignih limfoma pri dozi od 150 mg/kg na dan (približno 4 i 7 puta iznad MRHD-a na temelju izloženosti lijeku (AUC) u mužjaka, odnosno ženki). Pri toj dozi u majmuna su postignute visoke razine imunosupresije, na koje su upućivale maksimalne razine inhibicije kalcineurina (E_{max}) veće od 80 %. Doza bez opaženog štetnog učinka (engl. *no-observed-adverse-effect level*, NOAEL) za ove nalaze iznosila je 75 mg/kg na dan (približno 4 puta MRHD, na temelju izloženosti lijeku (AUC),

u mužjaka i ženki).

U konvencionalnim ispitivanjima genotoksičnosti nisu uočeni mutageni niti genotoksični učinci voklosporina.

U dvogodišnjem ispitivanju kancerogenosti pri peroralnoj primjeni voklosporina u miševa uočena je povećana učestalost malignih limfoma uz najveću ispitivanu dozu (30 mg/kg na dan, koja je približno 7,5 puta veća od MRHD-a, na temelju izloženosti lijeku (AUC)). Taj se nalaz smatrao posljedicom imunosupresije povezane s voklosporinom. NOAEL je iznosio 10 mg/kg na dan (približno jednako MRHD-u, na temelju izloženosti lijeku (AUC)).

U ispitivanju plodnosti sa smjesom voklosporina i njegovog cis-izomera u omjeru 50:50 u štakora, uz dozu od 25 mg/kg na dan zabilježena je smanjena težina reproduktivnih organa mužjaka, uključujući rep epididimisa, epididimis, sjemenske mjehuriće, prostatu i testise. NOAEL za ove nalaze iznosio je 10 mg/kg na dan (približno 5 puta MRHD, na temelju izloženosti lijeku (AUC)). Nije bilo utjecaja na parametre povezane s parenjem i plodnošću, na pokretljivost, broj i koncentraciju spermija, na broj estrusnih stadija unutar 14 dana, niti na parametre povezane s carskim rezom. Smanjenje težine prostate i testisa uočeno je i u ispitivanjima toksičnosti ponovljenih doza u trajanju od 13 i 26 tjedana sa smjesom voklosporina i njegovog cis-izomera u omjeru 50 : 50 pri peroralnoj primjeni doza od 25 mg/kg na dan i 10 mg/kg na dan, ili 18 puta odnosno 7 puta većih od MRHD-a, na temelju izloženosti lijeku (AUC). NOAEL za ove učinke u 26-tjednom ispitivanju ponovljene doze iznosio je 2,5 mg/kg na dan (približno jednako MRHD-u, na temelju izloženosti lijeku (AUC)).

Ispitivanja embriofetalnog razvoja provedena su sa smjesom voklosporina i njegovog cis-izomera u omjeru 50:50 u štakora i kunića te s voklosporinom u kunića. Embriofetalna toksičnost uočena je samo pri dozama koje su bile povezane s toksičnošću za majku (za štakore je to bilo pri dozama koje su bile 15 puta veće od MRHD-a, na temelju izloženosti lijeku (AUC), a za kuniće je to bilo pri dozama približno jednakim MRHD-u). Učinci na majku uključivali su promjene tjelesne težine i/ili oticanje mliječnih žlijezda dok su učinci na fetus obuhvaćali blago smanjenje tjelesne težine i povezane razvojne varijacije skeleta. U tim ispitivanjima nije primijećeno uzrokovanje malformacija. NOAEL je iznosio 10 mg/kg na dan u štakora i 1 mg/kg na dan u kunića (približno 7 puta i 0,01 puta MRHD, na temelju izloženosti lijeku (AUC) u štakora, odnosno kunića).

U ispitivanjima prenatalnog i postnatalnog razvoja u štakora, doza od 25 mg/kg na dan mješavine voklosporina i njegovog cis-izomera u omjeru 50 : 50 (približno 17 puta veća od MRHD-a, na temelju izloženosti lijeku (AUC)), toksična za majku, izazvala je produljenu parturiciju (distociju), što je dovelo do smanjenja prosječnog ukupnog broja okoćenih mladunaca te preživjelih mladunaca po leglu. Ova doza bila je povezana s toksičnošću za majke koja se očitovala smanjenjem porasta tjelesne težine. Nuspojave u štakorica i njihove mladunčadi nisu uočene pri dozama do približno 3 puta većim od MRHD-a (na temelju izloženosti lijeku (AUC) uz NOAEL od 10 mg/kg na dan peroralno u majki). Nije bilo utjecaja na bihevioralni i tjelesni razvoj niti na reproduktivne funkcije muške i ženske mladunčadi. Doza kod koje nije zabilježen nikakav učinak na okot i preživljavanje mladunčadi bila je 10 mg/kg na dan.

Nakon peroralne primjene [¹⁴C]-voklosporina u štakorica u laktaciji došlo je do brze distribucije radioaktivnosti lijeka u mlijeko. Ako je lijek prisutan u mlijeku životinja, vjerojatno će biti prisutan i u majčinom mlijeku u ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

Etanol

Vitamin E (E307) polietilenglikolsukcinat (tokofersolan)

Polisorbat 40
Trigliceridi srednje duljine lanca

Ovojnica kapsule

Želatina
Sorbitol
Glicerol
Pročišćena voda
Titanijev dioksid (E171)
Željezov oksid, crveni (E172)
Željezov oksid, žuti (E172)

Pomoćna sredstva u proizvodnom postupku

Sojin lecitin

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom blisteru radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Meke kapsule dostupne su u hladno oblikovanim aluminijskim blisterima s laminiranom stražnjom stranom i pokrovnim materijalom koji su toplinski zavareni. Jedan blister sadrži 18 mekih kapsula. Jedna kutija sadrži 180 ili 576 mekih kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1678/001 (180 mekih kapsula)
EU/1/22/1678/002 (576 mekih kapsula)

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 15. rujna 2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Lupkynis 7,9 mg meke kapsule
voklosporin

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna meka kapsula sadrži 7,9 mg voklosporina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži alkohol (etanol), sorbitol i može sadržavati sojin lecitin u tragovima.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Meka kapsula
180 mekih kapsula
576 mekih kapsula

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Kroz usta.
Meke kapsule progutajte cijele.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom blisteru radi zaštite od vlage.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/22/1678/001 (180 mekih kapsula)
EU/1/22/1678/002 (576 mekih kapsula)

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

lupkynis 7,9 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTER

1. NAZIV LIJEKA

Lupkynis 7,9 mg kapsule
voklosporin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Otsuka

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. OSTALO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Lupkynis 7,9 mg meke kapsule

voklosporin

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Lupkynis i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Lupkynis
3. Kako uzimati Lupkynis
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Lupkynis
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Lupkynis i za što se koristi

Lupkynis sadrži djelatnu tvar voklosporin. Koristi se za liječenje odraslih u dobi od 18 godina i starijih s lupusnim nefritisom (upala bubrega koju uzrokuje lupus).

Djelatna tvar u lijeku Lupkynis pripada skupini lijekova koji se zovu inhibitori kalcineurina i mogu se primjenjivati za kontrolu imunskog odgovora Vašeg tijela (imunosupresivi). Kod lupusa, imunski sustav (prirodna obrana organizma) greškom napada dijelove vlastitog dijela, uključujući bubrege (lupusni nefritis). Smirivanjem odgovora imunskog sustava, lijek smanjuje upalu u bubrezima i ublažava simptome kao što su oticanje nogu, gležnjeva ili stopala, visok krvni tlak i umor, a poboljšava i funkciju bubrega.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Lupkynis

Nemojte uzimati Lupkynis

- Ako ste alergični na voklosporin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).
- Ako uzimate druge lijekove kao što su tablete ketokonazola (koje se koriste za liječenje Cushingovog sindroma kod kojeg tijelo proizvodi previše kortizola), itrakonazol ili klaritromicin (koji se koriste za liječenje nekih gljivičnih i bakterijskih infekcija).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Lupkynis ako se išta od navedenog u nastavku odnosi na Vas:

- ako Vam se bolest bubrega pogorša, može biti potrebno promijeniti dozu lijeka. Vaš će liječnik redovito provjeravati koliko dobro Vam rade bubrezi.
- ako imate rizične faktore za izoliranu aplaziju crvene krvne loze – rijetki poremećaj u kojem koštana srž ne stvara dovoljno crvenih krvnih stanica. U te rizične faktore ubraja se prijašnja infekcija parvovirusom B19 ili druge vrste liječenja u prošlosti koje mogu uzrokovati izoliranu

- aplaziju crvene krvne loze
- ako već imate ili ako dobijete visoki krvni tlak. Vaš će Vam liječnik provjeriti krvni tlak svaka dva tjedna tijekom prvog mjeseca liječenja te redovito nakon toga. Može Vam dati lijek za snižavanje krvnog tlaka ili Vam reći da prestanete uzimati ovaj lijek.
- ovaj lijek može povećati rizik od poremećaja živčanog sustava, kao što su glavobolja, tresenje, promjene vida, napadaji, smetenost ili slabost jednog ili više udova. Ako Vam se javi bilo koji od ovih simptoma ili se pogorša ako ste ga već imali, Vaš liječnik može razmotriti prekid liječenja ili smanjenje doze lijeka (pogledajte dio 4).
- ako se planirate cijepiti ili ste se cijepili u proteklih 30 dana. Ovaj lijek može utjecati na odgovor na cijepljenje te cijepljenje tijekom liječenja ovim lijekom može biti manje djelotvorno.
- ako ste ranije imali iznenadne alergijske reakcije opasne po život (anafilačke reakcije) na soju ili kikiriki, nemojte uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek može uzrokovati porast razine kalija u krvi, što može biti ozbiljno i zahtijevati liječenje. Vaš će Vam liječnik povremeno tijekom liječenja provjeriti razinu kalija.

Ovaj lijek nije ispitivan u bolesnika s teškim bolestima jetre te se stoga ne preporučuje u tih bolesnika.

Ovaj lijek može utjecati na električnu aktivnost Vašeg srca (produljenje QT intervala). To može dovesti do ozbiljnog poremećaja srčanog ritma. Rani simptomi su omaglica i nesvjestica.

Sunčeva svjetlost i UV svjetlost

Ovaj lijek može povećati rizik od razvoja nekih vrsta raka, osobito na koži. Trebate izbjegavati ili ograničiti izlaganje sunčevoj i UV svjetlosti nošenjem odgovarajuće zaštitne odjeće i čestim nanošenjem kreme za sunčanje s visokim zaštitnim faktorom.

Infekcije

Ovaj lijek može povećati rizik od razvoja infekcija, a neke od njih mogu biti ozbiljne i čak uzrokovati smrt. Ako imate bilo kakve znakove infekcije kao što su vrućica, zimica ili grlobolja, obratite se liječniku. Vaš će liječnik odlučiti trebate li prestati uzimati ovaj lijek (pogledajte dio 4).

Djeca i adolescenti

Nemojte uzimati ovaj lijek ako ste mlađi od 18 godina jer nije ispitivan u toj dobnoj skupini.

Starije osobe

Ovaj se lijek ne preporučuje ako ste stariji od 75 godina jer nije ispitivan u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Lupkynis

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Naročito recite svom liječniku ako uzimate:

- Lijekove koji se koriste za liječenje gljivičnih infekcija, kao što su itrakonazol i flukonazol.
- Lijekove koji se koriste za liječenje Cushingovog sindroma (kad tijelo proizvodi previše kortizola), kao što su tablete ketokonazola.
- Lijekove koji se koriste za liječenje visokog krvnog tlaka ili bolesti srca, kao što su digoksin, diltiazem i verapamil.
- Lijekove za sprečavanje zgrušavanja krvi, kao što je dabigatraneteksilat.
- Lijekove koji se koriste za liječenje epilepsije, kao što su karbamazepin i fenobarbital.
- Biljne pripravke koji sadrže gospinu travu, koji se koriste za liječenje blage depresije.
- Lijekove za ublažavanje simptoma povezanih sa sezonskom alergijskom hunjavicom, kao što je feksofenadin.
- Antibiotike koji se koriste za liječenje bakterijskih infekcija, kao što su rifampicin, klaritromicin i eritromicin.
- Lijekove za snižavanje kolesterola, kao što su simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin i pravastatin.

- Lijekove koji se koriste za liječenje infekcije HIV-om, kao što je antiretrovirusni lijek efavirenz.

Lupkynis s hranom i pićem

Ovaj lijek može se uzimati s hranom ili bez nje. Izbjegavajte jesti grejp i piti sok od grejpa tijekom liječenja ovim lijekom, jer to može utjecati na djelovanje lijeka.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

Ovaj lijek se ne preporučuje tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Obavijestite svog liječnika ako dojite. Nije poznato može li ovaj lijek prijeći u majčino mlijeko i utjecati na Vaše dijete. Vaš će liječnik razgovarati s Vama o tome je li bolje prekinuti liječenje ovim lijekom dok dojite ili prekinuti dojenje.

Nema podataka o utjecaju ovog lijeka na plodnost u ljudi.

Upravljanje vozilima i strojevima

Ne očekuje se da će lijek Lupkynis utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

Lupkynis sadrži alkohol

Ovaj lijek sadrži 21,6 mg alkohola (etanola) u jednoj kapsuli. Stoga, doza od 3 kapsule lijeka Lupkynis sadrži 64,8 mg etanola, što odgovara količini koja se nalazi u manje od 2 ml piva ili 1 ml vina. Mala količina alkohola prisutna u ovom lijeku neće imati nikakav zamjetan učinak.

Lupkynis sadrži sorbitol

Ovaj lijek sadrži 28,7 mg sorbitola u jednoj kapsuli.

Lupkynis može sadržavati sojin lecitin

Ovaj lijek može sadržavati sojin lecitin u tragovima. Ako Vam se javi anafilaktička reakcija na soju ili kikiriki, ne smijete uzimati ovaj lijek.

3. Kako uzimati Lupkynis

Uvijek uzimajte ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena doza lijeka Lupkynis je tri kapsule dva puta na dan, uzete kroz usta.

Kapsule se moraju progutati cijele i mogu se uzimati s hranom ili bez hrane.

Uzimajte dnevne doze u otprilike isto vrijeme svaki dan, s razmakom od najmanje 8 sati, a najbolje je da razmak bude što bliže 12 sati (na primjer, u 8 sati ujutro i u 20 sati navečer).

Ovaj se lijek treba uzimati s drugim imunosupresivnim lijekom, mofetilmikofenolatom.

Ako uzmete više lijeka Lupkynis nego što ste trebali

Ako slučajno uzmete previše kapsula, odmah se obratite svom liječniku ili na najbliži odjel hitne pomoći. Simptomi predoziranja mogu uključivati brze otkucaje srca i tremor (nevoljno tresenje ili drhtanje jednog ili više dijelova tijela).

Ako ste zaboravili uzeti Lupkynis

Ako zaboravite uzeti dozu, uzmite je što je prije moguće unutar 4 sata od propuštene doze. Ako je od

propuštene doze prošlo više od 4 sata, jednostavno preskočite tu dozu i uzmite sljedeću dozu u uobičajeno vrijeme. Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Lupkynis

Nemojte prekidati liječenje ako Vam liječnik ne kaže da ga prekinete.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Uz ovaj lijek može doći do sljedećih nuspojava:

Ozbiljne nuspojave

Ako se javi bilo koja od njih, odmah potražite savjet liječnika jer može biti potrebno prekinuti uzimanje lijeka ili smanjiti dozu.

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- Simptomi infekcije (kao što su vrućica, bolovi u tijelu, osjećaj umora, kašalj ili kihanje, mučnina, povraćanje ili proljev)

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- Pojava novih simptoma poremećaja živaca ili mozga, kao što su napadaji

Druge nuspojave

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- Upala gornjih dišnih putova
- Smanjenje broja crvenih krvnih stanica zbog kojeg koža može biti blijeda te može doći do slabosti ili nedostatka zraka (anemija)
- Glavobolja
- Povišen krvni tlak
- Kašalj
- Proljev
- Bol u trbuhu
- Promjene u radu bubrega zbog kojih može doći do smanjenja stvaranja mokraće te pojave ili pogoršanja oticanja nogu ili stopala

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- Infekcije, koje mogu biti bakterijske, kao što su infekcije mokraćnog sustava, ili virusne, kao što je herpes zoster
- Upala želuca i crijeva
- Gripa
- Povišene razine kalija koje se vide iz nalaza krvne pretrage
- Smanjen apetit
- Nevoljno drhtanje
- Osjećaj mučnine
- Neobičajeno oticanje, krvarenje i/ili upala zubnog mesa
- Probavne smetnje
- Gubitak kose
- Pretjeran i/ili neobičajan rast dlaka na bilo kojem dijelu tijela

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem

nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Lupkynis

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blisteru iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnom blisteru radi zaštite od vlage.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadnu vodu ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Lupkynis sadrži

- Djelatna tvar je voklosporin. Jedna meka kapsula lijeka Lupkynis sadrži 7,9 mg voklosporina.
- Drugi sastojci su:
Sadržaj kapsule: etanol, vitamin E (E307) polietilenglikolsukcinat (tokofersolan), polisorbitat 40, trigliceridi srednje duljine lanca
Ovojnica kapsule: želatina, sorbitol, glicerol, pročišćena voda, titanijev dioksid (E171), željezov oksid, crveni (E172), željezov oksid, žuti (E172)
Pomoćna sredstva u proizvodnom postupku: sojin lecitin

Kako Lupkynis izgleda i sadržaj pakiranja

Lupkynis 7,9 mg ružičaste/narančaste meke kapsule, veličine približno 13 mm × 6 mm, pakirane u blisterima. Jedan blister sadrži 18 mekih kapsula. Jedna kutija sadrži 180 ili 576 mekih kapsula.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Herikerbergweg 292

1101 CT Amsterdam

Nizozemska

Proizvođač

Millmount Healthcare Limited

Block-7, City North Business Campus, Stamullen, Co. Meath, K32 YD60,

Irska

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

Luxembourg/Luxemburg

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tél/Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Česká republika

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Magyarország

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Danmark

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

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.
Thλ: +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.
Thλ: +31 (0) 20 85 46 555

Latvija

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u .

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.