

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lupkynis 7,9 mg měkké tobolky

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna měkká tobolka obsahuje 7,9 mg voklosporinu (voclosporin).

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna měkká tobolka obsahuje 21,6 mg ethanolu a 28,7 mg sorbitolu. Přípravek Lupkynis může obsahovat stopová množství sójového lecitinu, viz bod 4.4.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Měkká tobolka (tobolka)
Růžovo-oranžové, oválné a měkké tobolky o rozměrech přibližně 13 × 6 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Lupkynis je indikován v kombinaci s mofetil-mykofenolátem k léčbě dospělých s aktivní lupusovou nefritidou (LN) třídy III, IV nebo V (včetně kombinací III/V a IV/V).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba přípravkem Lupkynis má být zahájena a vedena kvalifikovaným lékařem se zkušenostmi s diagnostikou a léčbou lupusové nefritidy.

Dávkování

Doporučená dávka je 23,7 mg (tři 7,9mg měkké tobolky) dvakrát denně.

Doporučuje se přípravek Lupkynis podávat konzistentně a co nejpřesněji dodržovat podávání po 12 hodinách, přičemž minimální interval mezi dávkami má být osm hodin. Při vynechání dávky je třeba ji podat co nejdříve, a to do 4 hodin; pokud to není možné, je třeba pokračovat další dávkou podle plánu. Tuto další dávku nelze zdvojnásobovat.

Přípravek Lupkynis má být užíván v kombinaci s mofetil-mykofenolátem.

Lékař má účinnost léčby vyhodnotit nejméně 24 týdnů po zahájení a posoudit rizika a přínos dalšího pokračování léčby.

Úprava dávky podle eGFR

Před zahájením léčby voklosporinem se doporučuje stanovit výchozí odhadovanou rychlost glomerulární filtrace (eGFR) a tuto kontrolovat každé dva týdny v prvním měsíci a dále vždy po

čtyřech týdnech.

Úprava dávky je nutná při ověřeném poklesu eGFR (tj. ve dvou měřeních po sobě během 48 hodin) a při snížení pod 60 ml/min/1,73 m². Pokud eGFR zůstává ≥ 60 ml/min/1,73 m², žádná úprava dávky není nutná (viz tabulka 1).

Tab. 1: Doporučená úprava dávky podle eGFR

Potvrzený pokles eGFR oproti výchozímu stavu ¹	Doporučení
≥ 30% pokles	Zastavte podávání voklosporinu. Po regeneraci eGFR pokračujte v léčbě dávkou 7,9 mg (1 tobolka) dvakrát denně a podle tolerance (dle funkce ledvin) ji zvyšte.
> 20 % a < 30 % pokles	Snižte dávku voklosporinu o 7,9 mg (1 tobolku) dvakrát denně. Měření během dvou týdnů opakujte; pokud se hodnota eGFR nezvýší zpět, snižte dávku o dalších 7,9 mg (1 tobolku) dvakrát denně.
≤ 20% pokles	Udržujte aktuální dávku a sledujte pacienta.

¹ Pokud eGFR zůstane ≥ 60 ml/min/1,73 m², žádné další opatření není nutné.

U pacientů vyžadujících snížení dávky se doporučuje provedení další kontroly eGFR do dvou týdnů. Pokud ke snížení dávky po poklesu eGFR dojde, zvažte její opětovné zvýšení o 7,9 mg dvakrát denně po každém měření eGFR, které je ≥ 80 % výchozí hodnoty; počáteční dávka však nemá být překročena.

Současné podávání se středně silnými inhibitory cytochromu CYP3A4

Při současném podávání přípravku Lupkynis se středně silnými inhibitory cytochromu P450 (CYP)3A4 (např. verapamil, flukonazol, diltiazem) je denní dávku nutno snížit na 15,8 mg ráno a 7,9 mg večer (viz bod 4.5).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater (třída A, resp. B dle Childa-Pugha) je doporučená počáteční dávka 15,8 mg dvakrát denně. Účinek voklosporinu nebyl ověřen u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (třída C dle Childa-Pugha) a jeho podávání se u této populace nedoporučuje (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

Doporučuje se pečlivé sledování funkce ledvin (viz tabulka 1 a bod 4.4). Údaje o podávání přípravku Lupkynis u pacientů s výchozí hodnotou eGFR 30 až < 45 ml/min/1,73 m² jsou k dispozici v omezeném množství. Podávání přípravku Lupkynis u těchto pacientů se doporučuje pouze v případě, že přínos převáží riziko, a to v počáteční dávce 23,7 mg dvakrát denně.

Přípravek Lupkynis nebyl hodnocen u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²), takže se jejich léčba tímto přípravkem nedoporučuje, pokud přínos nepřeváží riziko. V případě použití je doporučená počáteční dávka 15,8 mg dvakrát denně (viz bod 5.2).

Starší pacienti

Údaje od pacientů s LN starších 65 let jsou omezené a od pacientů starších 75 let nejsou žádné. Přípravek Lupkynis se nedoporučuje podávat pacientům ve věku > 75 let (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Lupkynis u dětí a dospívajících ve věku 5–18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Použití přípravku Lupkynis u dětí mladší než 5 let není u lupusové nefritidy relevantní.

Způsob podání

Perorální podání.

Měkké tobolky je nutno polykat celé a lze je užívat s jídlem nebo bez jídla.

Při užívání přípravku Lupkynis se nedoporučuje konzumovat grapefruity a grapefruitovou šťávu (viz bod 4.5).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Současné podávání voklosporinu se silnými inhibitory cytochromu CYP3A4 (např. ketokonazol, itrakonazol, klarithromycin) (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Lymfomy a jiné malignity

Imunosupresiva zvyšují riziko vzniku lymfomů a dalších malignit, zejména kůže. Pacientům se doporučuje nevystavovat pokožku slunečnímu a ultrafialovému záření, či expozici alespoň omezit.

Závažné infekce

Imunosupresiva, včetně voklosporinu, mohou zvyšovat riziko vzniku bakteriálních, virových, plísňových a protozoálních infekcí, včetně oportunních, které mohou být závažné nebo i fatální (viz bod 4.8). U pacientů je během léčby voklosporinem nutno pečlivě sledovat výskyt infekcí. Pokud k infekci dojde, přínos další léčby voklosporinem je třeba zvážit v porovnání s jejím rizikem.

Renální toxicita

Stejně jako u jiných inhibitorů kalcineurinu byly i u pacientů léčených voklosporinem pozorovány nežádoucí účinky typu akutního zhoršení funkce ledvin nebo poklesu eGFR. V prvních čtyřech týdnech léčby voklosporinem byl pozorován hemodynamický pokles eGFR (viz bod 4.8). Ten lze zvládnout úpravou dávky. Doporučuje se pravidelné sledování hodnot eGFR (viz bod 4.2).

Čistá aplazie červené řady

U pacientů léčených jiným inhibitorem kalcineurinu byly hlášeny případy čisté aplazie červené řady (PRCA). Všichni tito pacienti měli rizikové faktory vzniku PRCA – infekce parvovirem B19, primární onemocnění nebo souběžně užívané léky způsobující PRCA. Mechanismus vzniku PRCA způsobené inhibitory kalcineurinu nebyl objasněn. Při zjištění PRCA je třeba zvážit vysazení přípravku Lupkynis.

Hyperkalémie

Při podávání inhibitorů kalcineurinu, včetně voklosporinu, byla hlášena hyperkalémie, která může být závažná a vyžadovat léčbu (viz bod 4.8). Riziko hyperkalémie se může zvýšit při současném užívání léčivých přípravků způsobujících hyperkalémii (např. draslík šetřících diuretik, inhibitorů angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) či blokátorů angiotenzinových receptorů (ARB)). Doporučuje se během léčby pravidelně sledovat hladiny draslíku v séru.

Hypertenze

Voklosporin může způsobit nebo zhoršit systémovou hypertenzi (viz bod 4.8). Krevní tlak má být monitorován každé dva týdny během prvního měsíce od zahájení léčby voklosporinem a poté podle klinické indikace. V případě klinicky znepokojivého zvýšení krevního tlaku je třeba dodržovat doporučení v tabulce 2.

Tabulka 2: Doporučení pro léčbu hypertenze

Krevní tlak	Doporučení
Systolický tlak > 130 a ≤ 165 mmHg a diastolický tlak > 80 a ≤ 105 mmHg	Lze nasadit antihypertenziva nebo upravit jejich dávku
Krevní tlak > 165/105 mmHg, se známkami hypertenze	Zastavte podávání voklosporinu a nasadte antihypertenziva nebo upravte jejich dávku

Prodloužení QT intervalu

Užívání voklosporinu v kombinaci s jinými léčivými přípravky zvyšujícími hodnotu QTc může vést ke klinicky významnému prodloužení QT intervalu. Při užívání léčivých přípravků prodlužujících QTc mohou některé faktory zvýšit riziko výskytu torsade de pointes nebo náhlého úmrtí: bradykardie; hypokalémie nebo hypomagnesémie; současné užívání jiných léčivých přípravků prodlužujících QTc a vrozené prodloužení QT intervalu.

Neurotoxicita

Pacienti užívající imunosupresiva jako je voklosporin mají zvýšené riziko neurotoxicity (viz bod 4.8). Je třeba monitorovat, zda se neobjeví nebo nezhorší neurologické potíže – epileptické záchvaty, tremor nebo známky signalizující syndrom zadní reverzibilní encefalopatie (posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES), a pokud k nim dojde, je třeba zvážit snížení dávky nebo vysazení voklosporinu.

Porucha funkce jater

Účinky voklosporinu nebyly zjišťovány u pacientů s těžkou jaterní nedostatečností (třída C dle Childa-Pugha), a proto se jeho použití u této populace nedoporučuje.

Očkování

Imunosupresiva mohou ovlivnit odpověď na očkování; vakcinace během léčby voklosporinem může být proto méně účinná. Je třeba se vyvarovat použití živých oslabených vakcín.

Současné podávání s jinými léčivy

Současné podávání voklosporinu se středně silnými nebo silnými induktory CYP3A4 se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Bezpečnost a účinnost voklosporinu nebyla ověřována v kombinaci s cyklofosfamidem.

Pomocné látky

Alkohol

Tento léčivý přípravek obsahuje 21,6 mg alkoholu (ethanolu) v jedné měkké tobolce. Dávka o 23,7 mg přípravku Lupkynis tak obsahuje 64,8 mg ethanolu. Množství obsažené v jedné 23,7 mg dávce tohoto léčivého přípravku odpovídá méně než 2 ml piva nebo 1 ml vína. Takto malé množství alkoholu v tomto léčivém přípravku nebude mít žádné znatelné účinky.

Sorbitol

Tento léčivý přípravek obsahuje 28,7 mg sorbitolu v jedné měkké tobolce. Je nutno vzít v úvahu aditivní účinek současně podávaných přípravků s obsahem sorbitolu (nebo fruktózy) a příjem sorbitolu (nebo fruktózy) potravou. Obsah sorbitolu v léčivých přípravcích pro perorální podání může ovlivnit biologickou dostupnost jiných současně podávaných léčivých přípravků užívaných perorálně.

Sójový lecithin (potenciální rezidua z výrobního procesu)

Tento léčivý přípravek může obsahovat stopová množství sójového lecithinu. Pacienti, u kterých se vyskytly anafylaktické reakce na sóju nebo arašidy, nesmí tento léčivý přípravek používat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Voklosporin je metabolizován cytochromem CYP3A4 a je inhibitorem P-glykoproteinu (P-gp) a polypeptidů transportujících organické anionty OATP1B1 a OATP1B3.

Potenciál jiných léčivých přípravků ovlivnit expozici voklosporinu

Voklosporin je metabolizován cytochromem CYP3A4. Současné užívání rostlinných nebo jiných léčivých přípravků inhibujících nebo indukujících cytochrom CYP3A4 může metabolismus voklosporinu ovlivnit, a tím zvýšit nebo snížit jeho hladiny v krvi.

Inhibitory CYP3A4

V přítomnosti ketokonazolu, silného inhibitoru CYP3A4, byla expozice voklosporinu 18,6krát vyšší než u voklosporinu podávaného samostatně. Současné podávání voklosporinu se silnými inhibitory cytochromu CYP3A4 (např. ketokonazol, itrakonazol, klarithromycin) je kontraindikováno (viz bod 4.3).

V přítomnosti verapamilu, středně silného inhibitoru CYP3A4, byla expozice voklosporinu 2,71krát vyšší než u voklosporinu podávaného samostatně. Pokud je voklosporin podáván současně se středně silnými inhibitory CYP3A4 (např. verapamil, flukonazol, erythromycin, diltiazem, grapefruit a grapefruitová šťáva, viz bod 4.2), snižte jeho dávku na 15,8 mg ráno a 7,9 mg večer.

Slabé inhibitory CYP3A4 mohou expozici voklosporinu také zvýšit, ale nebyla u nich provedena žádná studie in vivo. Při současném podávání voklosporinu se slabými inhibitory CYP3A4 není nutná žádná úprava dávky, doporučuje se však monitorování eGFR po zahájení léčby slabým inhibitorem CYP3A4.

Induktory CYP3A4

V přítomnosti silného induktoru CYP3A4 rifampicinu (600 mg jednou denně po dobu 10 dní) byla expozice voklosporinu o 87 % nižší a maximální koncentrace (C_{\max}) o 68 % nižší než při podávání voklosporinu samotného. Očekává se také, že současné podávání opakovaných dávek středně silných induktorů CYP3A4 povede ke klinicky významnému snížení expozice voklosporinu.

Silné a středně silné induktory CYP3A4 (např. karbamazepin, fenobarbital, rifampicin, třezalka tečkovaná, efavirenz) se nedoporučuje současně s voklosporinem podávat (viz bod 4.4). Také slabé induktory CYP3A4 mohou způsobit snížení expozice a možná i účinku, klinický význam však není znám.

Potenciál voklosporinu ovlivnit expozici jiným léčivým přípravkům

Substráty P-gp

Voklosporin je inhibitor P-glykoproteinu (P-gp). Současné podávání voklosporinu s opakovanými dávkami digoxinu zvýšilo C_{\max} digoxinu 1,51krát a plochu pod křivkou (AUC) 1,25krát. Opatrnosti je třeba v případě současného podávání voklosporinu s citlivými substráty P-gp, zejména pokud mají úzký terapeutický index (např. digoxin, dabigatran-etexilát, fexofenadin); v takovém případě je třeba zajistit náležité sledování pacientů, jak je uvedeno v informaci o daném přípravku.

Substráty OATP1B1/OATP1B3

Voklosporin je inhibitorem transportérů OATP1B1 a OATP1B3. V jedné klinické studii současné podávání jedné dávky 40 mg simvastatinu s 23,7 mg BID voklosporinu zvýšilo C_{\max} a AUC aktivního metabolitu kyseliny simvastatinové (citlivý substrát OATP1B1/OATP1B3) 3,1násobně, respektive

1,8násobně. Ve stejné studii nebyla expozice parentního léčiva simvastatinu (což je také substrát BCRP) ovlivněna s ohledem na AUC, zatímco jeho C_{max} se zvýšila 1,6násobně, což by se dalo potenciálně přisoudit interakci mezi intestinálním BCRP a voklosporinem. Pokud jsou substráty OATP1B1/OATP1B3 (např. simvastatin, atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin) užívány současně s voklosporinem, u pacientů je třeba sledovat možný výskyt nežádoucích účinků, např. myopatie a rhabdomyolýzy.

Substráty BCRP

Voklosporin inhibuje protein rezistence karcinomu prsu (BCRP) *in vitro*. Klinicky relevantní inhibici intestinálního BCRP nelze vyloučit a voklosporin tak může zvýšit koncentraci těchto substrátů *in vivo*. Při současném použití s voklosporinem je třeba hladinu substrátů BCRP monitorovat – i malé změny koncentrace mohou vést k závažné toxicitě (např. rosuvastatin).

MMF

Současné podávání voklosporinu s mofetil-mykofenolátem (MMF) nemělo klinicky významný vliv na koncentrace kyseliny mykofenolové (MPA) v krvi.

Substráty CYP3A4

Opakované perorální podání voklosporinu (0,4 mg/kg dvakrát denně) nemělo klinicky významný vliv na farmakokinetiku citlivého substrátu CYP3A4, midazolamu.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání voklosporin těhotným ženám jsou omezené (méně než 300 ukončených těhotenství) nebo nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Podávání přípravku Lupkynis se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Kojení

Ve studii u 12 kojících žen činila nejvyšší odhadovaná dávka voklosporinu požitá plně kojeným dítětem 1,4 % dávky upravené podle tělesné hmotnosti matky (viz bod 5.2). Účinek voklosporinu na kojené novorozence/děti není znám.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání přípravku Lupkynis.

Fertilita

Údaje o vlivu voklosporinu na fertilitu u člověka nejsou k dispozici. Ve studiích na zvířatech byly v souvislosti s voklosporinem pozorovány změny v samčím reprodukčním traktu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Lupkynis nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrnné informace o bezpečnostním profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky při užívání voklosporinu jsou snížení hodnoty eGFR (26,2 %) a hypertenze (19,1 %).

Nejčastěji hlášenými závažnými nežádoucími účinky při užívání voklosporinu byly infekce (10,1 %), akutní poškození ledvin (3 %) a hypertenze (1,9 %).

V prvních 4 týdnech léčby voklosporinem často dochází k hemodynamickému poklesu eGFR, hodnota se však i přes pokračování léčby stabilizuje (viz bod 4.4).

Seznam nežádoucích účinků

V tabulce 3 jsou shrnuty nežádoucí účinky zjištěné u pacientů s LN léčených doporučenou dávkou voklosporinu po dobu s mediánem 1 rok ve dvou placebem kontrolovaných klinických studiích a/nebo užívajících přípravek po uvedení na trh.

Všechny nežádoucí účinky jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů (SOC) a frekvence: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 3: Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů	Velmi časté	Časté	Není známo
Infekce a infestace	Infekce horních cest dýchacích ¹	Pneumonie Chřipka Herpes zoster Gastroenteritida Infekce močových cest	
Poruchy krve a lymfatického systému	Anémie		
Poruchy imunitního systému			Hypersenzitivita
Poruchy metabolismu a výživy		Hyperkalemie Snížená chuť k jídlu	
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy	Epileptické záchvaty Tremor	
Cévní poruchy	Hypertenze ²		
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	Kašel		
Gastrointestinální poruchy	Průjem Bolest břicha ³	Nauzea Hyperplazie dásně ⁴ Dyspepsie Ulcerace v dutině ústní	
Poruchy kůže a podkožní tkáň		Alopecie Hypertrichóza ⁵	
Poruchy ledvin a močových cest	Glomerulární filtrace snižená ^{6,7}	Akutní onemocnění ledvin ⁶ Akutní poškození ledvin ⁶	

¹ Zahnuje tyto preferované termíny (PT): virová a bakteriální infekce horních cest dýchacích

² Zahnuje tyto preferované termíny: zvýšený krevní tlak, zvýšení diastolického krevního tlaku, diastolická hypertenze

³ Zahnuje tyto preferované termíny: bolest břicha v horní části, pocit nepohody v břiše

⁴ Zahnuje tyto preferované termíny: gingivitida, krvácení z dásní, hypertrofie dásní, otok dásní

⁵ Zahnuje tyto preferované termíny: hypertrichóza, hirsutismus

⁶ Zahnuje preferovaný termín ledvinová nedostatečnost

⁷ Zahnuje preferovaný termín kreatinin v krvi zvýšený

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infekce

Celková incidence infekcí byla 62,2 % ve skupině s voklosporinem a 54,9 % ve skupině s placebem.

Infekce vyskytující se nejméně u 5 % pacientů léčených voklosporinem, a to nejméně o 1 % častěji než u pacientů užívajících placebo, byly: infekce močových cest, virová infekce horních cest dýchacích, herpes zoster a gastroenteritida. Závažné infekce se vyskytly u 10,1 % pacientů s voklosporinem a u 10,2 % pacientů s placebem; nejčastější byly pneumonie (voklosporin 4,1 %, placebo 3,8 %), gastroenteritida (voklosporin 1,5 %, placebo 0,4 %) a infekce močových cest (voklosporin 1,1 %, placebo 0,4 %). Závažné oportunní infekce se vyskytly u 1,1 % pacientů s voklosporinem a u 0,8 % pacientů s placebem. Fatální infekce se vyskytly u 0,7 % pacientů léčených voklosporinem a u 0,8 % pacientů užívajících placebo (viz bod 4.4).

Renální toxicita

Nežádoucí účinky signalizující renální toxicitu, které se vyskytly s frekvencí \geq o 1 % vyšší u voklosporinu ve srovnání s placebem, byly: pokles eGFR (26,2 % vs. 9,4 %), porucha funkce ledvin (5,6 % vs. 2,6 %), akutní poškození ledvin (3,4 % vs. 0,8 %) a hyperkalemie (1,9 % vs. 0,8 %). Závažné nežádoucí účinky byly hlášeny u 5,2 % pacientů s voklosporinem a u 3,4 % pacientů s placebem.

Nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími ke změně dávky (snížení nebo dočasnému vysazení) byly pokles eGFR (voklosporin 23,6 %, placebo 6,8 %), porucha funkce ledvin (voklosporin 3,0 %, placebo 0,8 %) a akutní poškození ledvin (voklosporin 0,7 %, placebo 0). Nejčastějšími nežádoucími účinky vedoucími k trvalému vysazení léčivého přípravku byly pokles eGFR (voklosporin 3,7 %, placebo 1,9 %) a porucha funkce ledvin (voklosporin 1,9 %, placebo 1,5 %). Po poklesu eGFR byl u pacientů s poklesem o \geq 20 % a na voklosporinu medián doby do zotavení 49 dní. Podobně u pacientů s touto léčbou a poklesem eGFR o \geq 30 % byl tento medián 102 dní.

Hypertenze

Hypertenze byla hlášena u 19,1 % pacientů s voklosporinem a u 8,6 % pacientů s placebem. Incidence byla nejvyšší v prvních 4 týdnech léčby voklosporinem a poté klesala. Hypertenze byla závažná u 1,1 % pacientů s voklosporinem a u 0,8 % pacientů s placebem. Závažná hypertenze se vyskytla u 1,9 % pacientů s voklosporinem a u 0,4 % pacientů s placebem.

Dlouhodobá expozice (do 36 měsíců)

Profil nežádoucích účinků při pokračující léčbě (od 12 do 36 měsíců) byl konzistentní se stavem v prvním roce léčby; výskyt naprosté většiny příhod byl však v následujících letech nižší. Celková incidence infekcí byla 49,1 % ve skupině s voklosporinem a 43,0 % ve skupině s placebem. Infekce vyskytující se u nejméně 5 % pacientů léčených voklosporinem, a to nejméně o 1 % častěji než u pacientů užívajících placebo, byly: infekce močových cest, infekce horních cest dýchacích, virová infekce horních cest dýchacích a gastroenteritida. Závažné infekce se vyskytly u 6,9 % pacientů s voklosporinem a 8,0 % pacientů s placebem; nejčastější byly koronavirové infekce (voklosporin 1,7 %, placebo 5,0 %) a virová pneumonie (voklosporin 1,7 %, placebo 0 %). Nežádoucí účinky signalizující renální toxicitu, které byly u voklosporinu častější než u placeba, byly: pokles eGFR (10,3 % vs. 5,0 %) a porucha funkce ledvin (3,4 % vs. 2,0 %). Hypertenze byla hlášena u 8,6 % pacientů s voklosporinem a u 7,0 % pacientů s placebem.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Byly hlášeny případy náhodného předávkování voklosporinem; příznaky byly tremor a tachykardie. Ve studii interakcí u zdravých dobrovolníků vedlo současné podávání ketokonazolu a voklosporinu k 18,6násobnému zvýšení expozice voklosporinu a ke snížení sérové hladiny hořčičku a zvýšení sérové hladiny kreatininu a krevního tlaku. Příznaky předávkování jinými inhibitory kalcineurinu (které však u voklosporinu nebyly pozorovány): bolest hlavy, nauzea a zvracení, infekce, kopřivka, letargie,

změny hladin elektrolytů a zvýšení krevní hladiny močovinového dusíku a alaninaminotransferázy.

Žádné specifické antidotum na voklosporin není k dispozici. Pokud dojde k předávkování, je třeba zajistit obecná podpůrná opatření a symptomatickou léčbu: dočasné ukončení léčby voklosporinem a změření krevní hladiny močovinového dusíku, sérové hladiny kreatininu, eGFR a alaninaminotransferázy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Imunosupresiva, inhibitory kalcineurinu, ATC kód: L04AD03

Mechanismus účinku

Voklosporin je imunosupresivum, inhibitor kalcineurinu, který inhibuje kalcineurin úměrně dávce až do maximální hodnoty 1,0 mg/kg. Při aktivaci lymfocytů dochází ke zvýšení intracelulárních koncentrací vápníku. Kalcineurin je vápník/kalmodulin-dependentní fosfatáza, jejíž aktivita je nutná k vyvolání produkce lymfokinů a proliferace T-buněk. Imunosupresivní aktivita má za následek inhibici této proliferace, produkce cytokinů těmito buňkami a exprese povrchových antigenů aktivujících T-buňky.

Farmakodynamické účinky

Elektrofyzilogická funkce srdce

V randomizované, placebem a aktivním komparátorem (moxifloxacin 400 mg) kontrolované jednodávkové studii s paralelní strukturou bylo u voklosporinu zjištěno prodloužení QT intervalu v závislosti na dávce v rozmezí 0,5–4,5 mg/kg (až 9násobné pokrytí terapeutické expozice). K maximálnímu prodloužení hodnoty QTc závislému na dávce došlo po 4 až 6 hodinách po podání různých dávek přípravku. Maximální průměrné změny QTcF (oproti zahájení léčby) s korekcí na placebo činily 6,4 ms při dávce 0,5 mg/kg voklosporinu, 17,5 ms při dávce 1,5 mg/kg, 25,7 ms při dávce 3,0 mg/kg a 34,6 ms při dávce 4,5 mg/kg.

V samostatné, randomizované, placebem kontrolované a zkřížené studii s 31 zdravými účastníky nedošlo po sedmi dnech podávání voklosporinu v dávkách 0,3 mg/kg, 0,5 mg/kg a 1,5 mg/kg dvakrát denně (přibližně 6násobné pokrytí terapeutické expozice) k velkému průměrnému navýšení (tj. > 20 ms). Mechanismus prodloužení QT intervalu zjištěného ve studiích s jednorázovou či opakovanou dávkou není znám.

Regresní analýza změny QTcF korigované na placebo provedená s daty od pacientů s LN, kteří dostávali voklosporin v dávce 23,7 mg nebo 39,5 mg dvakrát denně, ukázala oproti výchozímu stavu minimální negativní směrnici regresní křivky (-0,065344 ms/ng/ml), která se statisticky významně nelišila od směrnice 0 (p = 0,1042).

Klinická účinnost a bezpečnost

Bezpečnost a účinnost voklosporinu byla ověřována ve dvou placebem kontrolovaných klinických studiích (AURORA 1 a AURA-LV) u pacientů s LN třídy III nebo IV (čistých nebo v kombinaci s třídou V) nebo čisté třídy V. Všichni pacienti dostávali základní léčbu MMF (2 g/den) a kortikosteroidy, až do celkové dávky 1 g intravenózního methylprednisolonu ve dnech 1 a 2 následovanou počáteční dávkou perorálních kortikosteroidů 25 mg/den (nebo 20 mg/den, pokud byla tělesná hmotnost < 45 kg), do 16. týdne postupně snižovanou na 2,5 mg/den.

Pacienti, kteří dokončili studii AURORA 1, mohli pokračovat ve dvouleté pokračovací studii (AURORA 2).

AURORA 1, studie fáze 3

Studie AURORA 1 byla prospektivní, randomizovaná, dvojitě zaslepená studie fáze 3 porovnávající 23,7 mg voklosporinu (odpovídá dávce 0,37 mg/kg) dvakrát denně (n = 179) s placebem (n = 178) během 52týdenního léčebného období. Demografické charakteristiky účastníků byly v obou léčebných ramenech dobře vyvážené. Průměrný věk byl 33 let (rozmezí 18 až 72 let) a většina pacientů byly ženy (87,7 %), z nichž 81,8 % bylo ve fertilním věku.

Většina pacientů byli běloši (36,1 %) nebo Asiaté (30,5 %) a přibližně jednu třetinu studované populace tvořili Hispánci nebo Latinoameričané. Průměrná hmotnost činila 66,5 kg (rozmezí 36 kg až 142 kg). Medián doby od zjištění systémového lupus erythematoses (SLE) byl 5,0 roku a medián doby od zjištění LN 2,0 roku.

Před vstupem do studie AURORA 1 měla většina pacientů (98 %) za sebou už nějakou léčbu LN, přičemž přibližně 55 % pacientů užívalo při screeningu MMF. Podíl pacientů dosud neléčených LN byl velmi nízký (2 %).

Primárního cílového ukazatele, renální odpovědi, dosáhlo více pacientů v rameni s voklosporinem než v rameni s placebem (tabulka 4).

Tabulka 4: AURORA 1 – Souhrn klíčových ukazatelů účinnosti

	Voklosporin (n = 179) n (%)	Placebo (n = 178) n (%)	Odds ratio v porovnání s placebem (95 % CI)	Hladina p
Renální odpověď v 52. týdnu	73 (40,8)	40 (22,5)	2,65 (1,64; 4,27)	< 0,001
Renální odpověď v 24. týdnu	58 (32,4)	35 (19,7)	2,23 (1,34; 3,72)	= 0,002
Částečná renální odpověď v 24. týdnu	126 (70,4)	89 (50,0)	2,43 (1,56; 3,79)	< 0,001
Částečná renální odpověď v 52. týdnu	125 (69,8)	92 (51,7)	2,26 (1,45; 3,51)	< 0,001

* Částečnou renální odpověď se rozumí 50% snížení poměru UPCR.

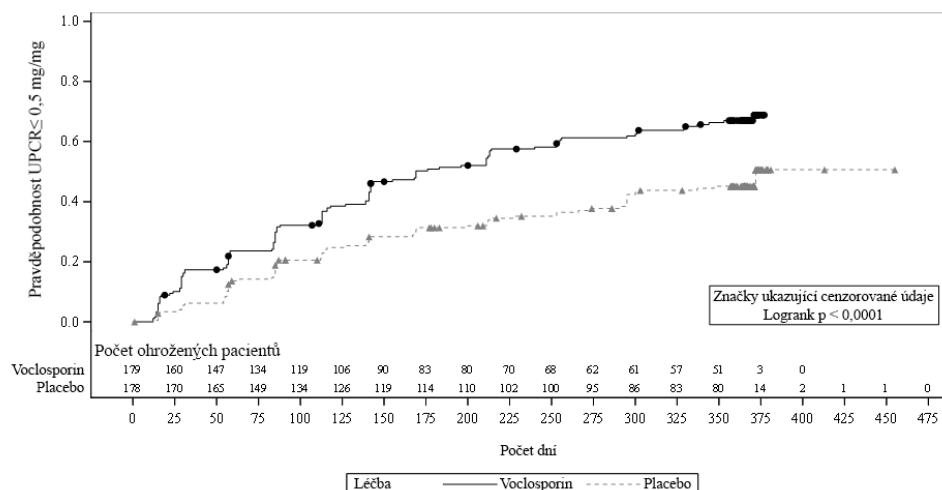
Poznámky: CI = interval spolehlivosti; UPCR = poměr proteinu a kreatininu v moči

Celkový podíl pacientů, kteří v 52. týdnu dosáhli každé z komponent hodnocených v rámci primárního cílového parametru v rameni s voklosporinem byl (oproti placebo):

- poměr proteinu v moči ke kreatininu (UPCR) $\leq 0,5$ mg/mg: 45,3 % vs. 23,0 %
- s normální, stabilní funkcí ledvin (eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² nebo bez potvrzeného poklesu eGFR o > 20 % oproti výchozímu stavu): 82,1 % vs. 75,8 %
- s dlouhodobým užíváním nízkých dávek kortikoidů (max. 10 mg alespoň tři dny po sobě nebo po dobu ≥ 7 dnů celkem, a to během 44. až 52. týdne): 87,2 % vs. 85,4 %
- a bez úlevové medikace na LN: 91,1 % vs. 86,5 %

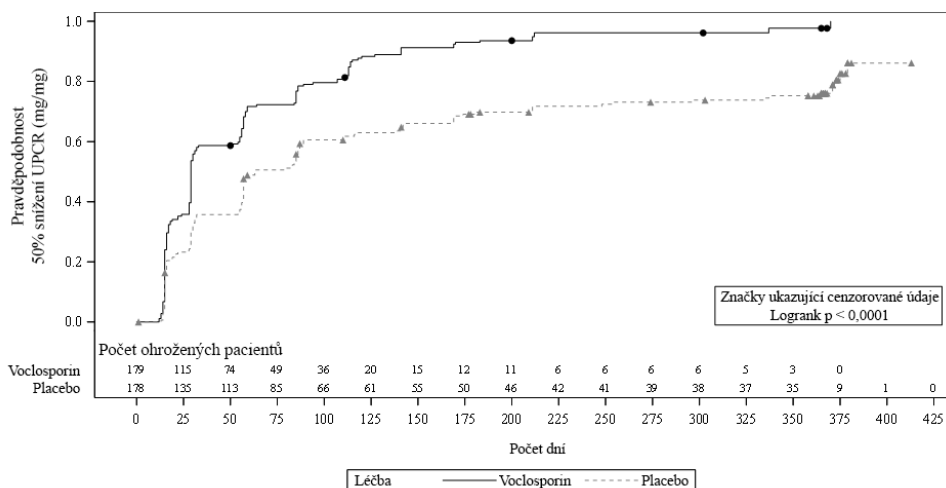
V rameni s voklosporinem dosáhlo hodnoty UPCR $\leq 0,5$ mg/mg více pacientů (64,8 % vs. 43,8 % u placeba), a to za dobu významně kratší (medián doby činil 169 oproti 372 dní u placeba, poměr rizik (HR) 2,02; 95 % CI: 1,51; 2,70; p < 0,001).

Obr. 1: Kaplan-Meierova křivka času (dny) do dosažení hodnoty UPCR $\leq 0,5$ mg/mg



Doba potřebná k dosažení 50% poklesu UPCR byla v rameni s voklosporinem signifikantně kratší než v rameni s placebem (HR 2,05; 95 % CI: 1,62; 2,60; $p < 0,001$). Medián doby do 50 % poklesu UPCR činil 29 dní u voklosporinu a 63 dní u placeba (obr. 2).

Obr. 2: Kaplan-Meierova křivka času (dny) do dosažení 50 % poklesu UPCR oproti zahájení léčby



Více než 80 % pacientů ve studii AURORA 1 dosáhlo ve 24. týdnu snížení dávky perorálního kortikosteroidu na $\leq 2,5$ mg/den a více než 75 % pacientů na této dávce zůstávalo i v 52. týdnu.

Fáze 3 AURORA 2

Studie AURORA 2 byla pokračující studií ověřující dlouhodobou bezpečnost a účinnost voklosporinu u pacientů, kteří dokončili léčbu ve studii AURORA 1. Pacienti pokračovali na stejné dávce voklosporinu ($n = 116$) nebo placebo ($n = 100$) jako na konci studie AURORA 1, a to až dva další roky. Studii dokončilo více než 85 % pacientů (voklosporin: 87,1 %; placebo 85,0 %) a 79,3 % pacientů s voklosporinem a 73 % pacientů s placebem bylo na konci studie stále léčeno.

Podíl pacientů s renální odpovědí ve 36. měsíci byl 33 % (59/179) ve skupině s voklosporinem a 22 % (39/178) ve skupině s placebem (ITT, AURORA 1), respektive 51 % (59/116) ve skupině s voklosporinem a 39 % (39/100) ve skupině s placebem (ITT, AURORA 2).

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií

s přípravkem Lupkynis u jedné nebo více podskupin pediatrické populace s LN (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání (23,7 mg voklosporinu dvakrát denně) je medián doby do dosažení maximálních koncentrací v plné krvi (C_{max}) 1,5 hodiny (rozmezí: 0,75–2 hodiny). Při podávání dvakrát denně je ustáleného stavu hladiny voklosporinu dosaženo po 6 dnech a jeho akumulace způsobuje přibližně dvojnásobnou koncentraci oproti jednorázovému podání. V ustáleném stavu byla průměrná hodnota C_{max} voklosporinu v plné krvi 120 ng/ml (32 % CV) a minimum před podáním dávky 15,0 ng/ml (49 % CV). Výsledky testů *in vitro* ověřujících, zda je voklosporin substrátem efluxních transportérů P-gp nebo BCRP, jsou neprůkazné, ale klinicky relevantní účinek inhibitorů P-gp/BCRP se neočekává.

Současné podávání voklosporinu s jídlem snížilo rychlost i rozsah absorpce. C_{max} a AUC voklosporinu pokleslo o 53 %, resp. 25 % při užití po tučném jídle a o 29 %, resp. 15 % po nízkotučném jídle. Tyto změny nejsou považovány za klinicky relevantní. Voklosporin lze proto užívat s jídlem nebo bez jídla.

Distribuce

Voklosporin je z 97 % vázán na plazmatické proteiny. Velká část je distribuována v erytrocytech a distribuce mezi plnou krev a plazmu je závislá na koncentraci a teplotě. Populační farmakokinetická analýza u pacientů zjistila zjevný distribuční objem (V_{ss}/F) 2 154 l.

Biotransformace

Voklosporin je rozsáhle metabolizován, převážně cytochromem CYP3A4, za vzniku oxidačních metabolitů. Po jednorázovém podání [^{14}C]-voklosporinu byl hlavní formou v systémovém oběhu nezměněný voklosporin. Jeden významný metabolit byl pozorován v lidské plné krvi, kde představoval 16,7 % celkové expozice. Neočekává se, že by tento metabolit přispíval k farmakologické aktivitě voklosporinu, protože byl v testu proliferace lymfocytů přibližně 8krát méně účinný a expozice jemu je nižší než expozice nezměněné formě.

Eliminace

Průměrná zdánlivá clearance v ustáleném stavu (CL_{ss}/F) po podávání 23,7 mg voklosporinu dvakrát denně je 63,6 l/h (37,5 % CV). Střední poločas rozpadu ($t_{1/2}$) v ustáleném stavu je přibližně 30 hodin (rozmezí: 24,9–36,5 hodin).

Po jednorázovém perorálním podání 70 mg [^{14}C]-voklosporinu bylo 94,8 % izotopové aktivity vyloučeno do 168 hodin, z toho 92,7 % bylo nalezeno ve stolici (včetně 5 % v nezměněné formě) a 2,1 % v moči (včetně 0,25 % voklosporinu v nezměněné formě).

Linearita/nelinearita

U zdravých dobrovolníků byla na spodní hranici ověřovaného rozmezí dávek (0,25–1,5 mg/kg dvakrát denně) pozorována nelinearita mezi dávkou a expozicí, měla však na farmakokinetiku relativně malý vliv. Faktor úměrnosti dávky byl vždy nižší než 1,5. Tato nelinearita však nebyla zjištěna v dávkovém rozmezí ověřovaném u pacientů s LN.

Farmakokinetika u zvláštních populací

Porucha funkce ledvin

V klinických studiích byla funkce ledvin monitorována pomocí eGFR a dávky byly upraveny na

základě předem definovaného protokolu. Zařazení pacienti s LN měli výchozí eGFR > 45 ml/min/1,73 m². Úpravy dávkování se musí řídit doporučeními uvedenými v tabulce 1.

Studie specificky zaměřená na poruchy funkce ledvin odhalila, že po jednorázové a opakované dávce voklosporinu byly C_{max} a AUC u dobrovolníků s lehkou (clearance kreatininu (CL_{Cr}) 60–89 ml/min odhadovaná podle Cockcroft-Gaultova vzorce) a středně těžkou (CL_{Cr} 30–59 ml/min) poruchou funkce ledvin podobné hodnotám dobrovolníků s normální funkcí ledvin (CL_{Cr} ≥ 90 ml/min). U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (CL_{Cr} < 30 ml/min) se C_{max} zvýšila 1,5krát a AUC 1,7krát. Vliv konečného stadia onemocnění ledvin (ESRD) – s hemodialýzou nebo bez ní – na farmakokinetiku voklosporinu není znám (viz bod 4.2).

Porucha funkce jater

Ve studii zaměřené specificky na poruchu funkce jater se systémová expozice voklosporinu u pacientů s lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh A, resp. B) porovnávala se zdravými kontrolami s normální funkcí jater. U pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou funkce jater se C_{max} voklosporinu zvýšila 1,5krát a AUC₀₋₄₈ přibližně 2krát (viz bod 4.2). Účinky voklosporinu nebyly zjišťovány u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C) a jeho použití u těchto pacientů se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Věk, pohlaví, etnikum a tělesná hmotnost

Populační farmakokinetická analýza hodnotící účinky věku, pohlaví, etnika a tělesné hmotnosti nezjistila klinicky významný vliv těchto parametrů na expozici voklosporinu.

Kojení

Po podání jednorázové dávky 23,7 mg voklosporinu kojícím dobrovolnicím (viz bod 4.6) bylo do mateřského mléka vyloučeno v průměru 0,00472 mg voklosporinu za 48 h, přičemž 80 % bylo vyloučeno během 12 h. Z údajů vyplynulo, že poměr expozice voklosporinu v mléce a v krvi matky se pohyboval v rozmezí 0,42 až 0,95. Při příjmu mateřského mléka 200 ml/kg/den činila nejvyšší relativní dávka pro kojence 1,4 % dávky upravené podle tělesné hmotnosti matky.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nežádoucí účinky, které nebyly pozorovány v klinických studiích, avšak vyskytly se ve studiích na zvířatech při systémové expozici podobné expozici při klinickém podávání, a které mohou být důležité pro klinické použití:

Při opakovaném podávání přípravku zvířatům se objevily neurohistologické nálezy – glióza a perivaskulární infiltrát – v mozku a míše u potkanů, ne však u psů nebo opic. Tyto jevy nebyly pozorovány při dávkách ve výši přibližně 0,3násobku maximální doporučené dávky pro člověka (MRHD), tj. 23,7 mg voklosporinu dvakrát denně (stanoveno podle expozice léčivému přípravku (AUC)).

V 39týdenní toxikologické studii s perorálním podáváním přípravku makakům došlo při dávce 150 mg/kg/den (přibližně čtyřnásobek (u samců) a sedminásobek (u samic) dávky MRHD, stanoveno podle expozice léčivému přípravku (AUC)) ke vzniku maligních lymfomů. Při této dávce docházelo u opic k silné imunopresi, o čemž svědčí maximální hodnota inhibice kalcineurinu (E_{max}) přesahující 80 %. Hladina bez pozorovaného nežádoucího účinku (NOAEL) pro tento jev byla 75 mg/kg/den (přibližně čtyřnásobek MRHD, stanoveno podle expozice léčivému přípravku (AUC), u samců a samic).

Ve standardních testech genotoxicity nebyly pozorovány žádné mutagenní nebo genotoxické účinky voklosporinu.

Ve dvouleté studii kancerogenity s perorálním podáváním voklosporinu myším byl pozorován zvýšený výskyt maligního lymfomu při nejvyšší testované dávce (30 mg/kg/den; přibližně 7,5násobek

MRHD podle expozice léčivému přípravku (AUC)). Tento výskyt je považován za sekundární efekt po potlačení imunity voklosporinem. Hodnota NOAEL byla 10 mg/kg/den (přibližně jednonásobek MRHD, stanoveno podle expozice léčivému přípravku (AUC)).

Ve studii fertility u potkanů dostávajících směs voklosporinu a jeho cis-izomeru v poměru 50:50 byl při dávce 25 mg/kg/den zaznamenán pokles hmotnosti samčích reprodukčních orgánů (cauda epididymis, epididymis, semenných váčků, prostaty a varlat). Hodnota NOAEL pro tyto jevy byla 10 mg/kg/den (přibližně pětinásobek MRHD, stanoveno podle expozice léčivému přípravku (AUC)). Páření, fertilita, pohyblivost, počet a hustota spermií, počet estrálních stadií za 14 dní a četnost císařského řezu nebyly ovlivněny. Pokles hmotnosti prostaty a varlat byl také pozorován ve 13týdenních a 26týdenních studiích toxicity po opakovaném perorálním podávání 50:50 směsi voklosporinu a jeho cis-izomeru v dávkách 25 mg/kg/den a 10 mg/kg/den nebo 18násobku a 7násobku MRHD podle expozice léčivému přípravku (AUC). Hodnota NOAEL pro tyto jevy v 26týdenní studii s opakovanými dávkami činila 2,5 mg/kg/den (přibližně jednonásobek MRHD, stanoveno podle expozice léčivému přípravku (AUC)).

Testy embryo-fetálního vývoje byly provedeny se směsí voklosporinu a jeho cis-izomeru v poměru 50:50 u potkanů i králíků a s voklosporinem u králíků. Embryo-fetální toxicita byla pozorována pouze při dávkách způsobujících toxicitu u matky (při dávkách přibližně 15násobku MRHD u potkanů a jednonásobku u králíků (stanoveno podle expozice léčivému přípravku (AUC))). U matek docházelo ke změnám v tělesné hmotnosti nebo otoku mléčné žlázy, u plodu spočívaly k mírnému snížení tělesné hmotnosti a souvisejícím vývojovým změnám kostry. Ve studiích nebyly zaznamenány žádné malformační účinky. Hodnoty NOAEL byly 10 mg/kg/den u potkanů a 1 mg/kg/den u králíků (přibližně sedminásobek, resp. 0,01násobek MRHD, stanoveno podle expozice léčivému přípravku (AUC)).

V prenatalní a postnatalní vývojové studii u potkanů se toxicita u matek projevila při dávce 25 mg/kg/den 50:50 směsi voklosporinu a jeho cis-izomeru (přibližně 17násobek MRHD, stanoveno podle expozice léčivému přípravku (AUC)), a to formou opožděného porodu (dystokie), který vedl ke snížení průměrného počtu všech narozených mláďat a přeživších mláďat na vrh. Toxické účinky na matku při této dávce se projevovaly snížením přírůstku tělesné hmotnosti. Žádné nežádoucí účinky na matku ani mláďata nebyly pozorovány při dávkách přibližně odpovídajících trojnásobku MRHD a nižších (stanoveno podle expozice léčivému přípravku (AUC)) při perorální dávce NOAEL pro matku 10 mg/kg/den). Nebyly zjištěny žádné účinky na behaviorální a fyzický vývoj ani reprodukční výkonnost mláďat (samců ani samic). Žádný účinek na porody a přežití mláďat nebyl pozorován při dávce 10 mg/kg/den.

Po perorálním podání [¹⁴C]-voklosporinu potkanům v laktaci byla izotopická aktivita rychle distribuována do mléka. Pokud je léčivý přípravek přítomen v mateřském mléce zvířat, pravděpodobně bude také v mateřském mléce u lidí.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Obsah tobolky:

ethanol
tokofersolan (vitamin E (E307) poly(oxyethylen)-sukcinát),
polysorbát 40,
triacylglyceroly se středně dlouhým řetězcem.

Obal tobolky

želatina,
sorbitol,

glycerol,
čištěná voda,
oxid titaničitý (E171),
červený oxid železitý (E172),
žlutý oxid železitý (E172).

Pomocné látky při zpracování

sójový lecithin

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Uchovávejte v původním blistru, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Měkké tobolky jsou uloženy v hliníkových, za studena tvářených blistrech s laminovanou spodní vrstvou tepelně navařenou na krycí materiál. Jeden blister obsahuje 18 měkkých tobolek. Jedna krabička obsahuje 180 nebo 576 měkkých tobolek.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/22/1678/001 (180 měkkých tobolek)
EU/1/22/1678/002 (576 měkkých tobolek)

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. září 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lupkynis 7,9 mg měkké tobolky
voklosporin

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedna měkká tobolka obsahuje 7,9 mg voklosporinu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje alkohol (ethanol) a sorbitol a může obsahovat stopová množství sójového lecithinu.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Měkká tobolka
180 měkkých tobolek
576 měkkých tobolek

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Perorální podání.
Měkké tobolky polykejte celé.
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v původním blistru, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/22/1678/001 (180 měkkých tobolek)
EU/1/22/1678/002 (576 měkkých tobolek)

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

lupkynis 7,9 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA BLISTRECH NEBO STRIPECH

BLISTR

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Lupkynis 7,9 mg tobolka
voclosporin

2. NÁZEV DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Otsuka

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Lupkynis 7,9 mg měkké tobolky

voklosporin (voclosporin)

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Lupkynis a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Lupkynis užívat
3. Jak se přípravek Lupkynis užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Lupkynis uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Lupkynis a k čemu se používá

Přípravek Lupkynis obsahuje léčivou látku voklosporin. Používá se k léčbě dospělých od 18 let s lupusovou nefritidou (zánět ledvin způsobený lupusem).

Léčivá látka v přípravku Lupkynis patří mezi tzv. inhibitory kalcineurinu, které lze použít k regulaci imunitní odpovědi organismu (tzv. imunosupresiva). Při lupusu napadá imunitní systém omylem části vlastního těla, včetně ledvin (čímž dochází k lupusové nefritidě). Tento přípravek tlumí reakci imunitního systému, čímž mírní zánět ledvin a jeho příznaky – otok dolních končetin, vysoký krevní tlak a únavu – a zlepšuje funkci ledvin.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Lupkynis užívat

Neužívejte přípravek Lupkynis

- jestliže jste alergický(á) na voklosporin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6),
- jestliže užíváte jiné léky, jako jsou ketokonazol ve formě tablet (užívá se k léčbě Cushingova syndromu, kdy tělo produkuje nadbytek kortizolu), itraconazol nebo klarithromycin (užívají se k léčbě některých plísňových a bakteriálních infekcí).

Upozornění a opatření

Pokud se Vás týká cokoli z níže uvedeného, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi:

- pokud se onemocnění ledvin zhorší, možná bude zapotřebí upravit dávky tohoto léčivého přípravku. Lékař bude pravidelně kontrolovat funkci ledvin.
- pokud máte rizikové faktory pro čistou aplazii červené řady (pure red cell aplasia, PRCA) – vzácná porucha, při níž kostní dřeň nevytváří dostatek červených krvinek. Takovými rizikovými faktory jsou dřívější infekce parvovirem B19 nebo jiné léčby v minulosti, které mohou PRCA

- způsobit.
- jestliže máte vysoký krevní tlak, nebo dojde k jeho zvýšení. Lékař Vám bude krevní tlak kontrolovat v prvních dvou měsících každé dva týdny a pak v pravidelných intervalech. Může Vám podat lék ke snížení krevního tlaku nebo tento přípravek vysadit.
 - tento léčivý přípravek může zvýšit riziko onemocnění nervového systému s možnými příznaky jako jsou bolest hlavy, třes, změny vidění, záchvaty, zmatenost nebo slabost v jedné nebo více končetinách. Pokud se některý z těchto příznaků nově objeví nebo se stávající problém zhorší, lékař může dávky tohoto přípravku snížit nebo jej úplně vysadit (viz bod 4).
 - jestliže plánujete očkování nebo jste jej absolvoval(a) během posledních 30 dnů. Tento léčivý přípravek může ovlivnit odpověď na očkování, takže očkování během léčby nemusí být tolik účinné.
 - neužívejte tento přípravek, jestliže jste v minulosti měl(a) náhlou život ohrožující alergickou (anafylaktickou) reakci na sóju nebo arašídů.

Tento léčivý přípravek může zvýšit hladinu draslíku v krvi, což může způsobit závažné komplikace a vyžadovat léčbu. V průběhu léčby bude lékař hladinu draslíku pravidelně kontrolovat.

Účinky tohoto léčivého přípravku nebyly ověřeny u pacientů se závažnými poruchami jater, a proto se jeho podávání u nich nedoporučuje.

Tento léčivý přípravek může ovlivňovat elektrickou aktivitu vašeho srdce (prodloužení intervalu QT). Tento stav může mít za následek vážnou poruchu srdečního rytmu. Časnými příznaky jsou závratě a mdloby.

Sluneční a UV záření

Tento léčivý přípravek může zvýšit riziko vzniku některých typů nádorového onemocnění, zejména kůže. Minimalizujte vystavení se slunečnímu a UV záření – noste vhodný ochranný oděv a často používejte opalovací krém s vysokým ochranným faktorem.

Infekce

Tento léčivý přípravek může zvýšit riziko vzniku infekcí, z nichž některé mohou být závažné nebo dokonce končit smrtí. Kontaktujte lékaře, pokud si povšimnete jakýchkoli známek infekce, například horečky, zimnice, či bolesti v krku. Lékař pak rozhodne, zda přípravek vysadit (viz bod 4).

Děti a dospívající

Neužívejte tento přípravek, pokud jste mladší 18 let – jeho účinek v této věkové skupině nebyl ověřen.

Starší pacienti

Použití tohoto přípravku se nedoporučuje u osob starších 75 let, protože jeho účinek v této věkové skupině nebyl ověřen.

Další léčivé přípravky a přípravek Lupkynis

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které hodláte užívat.

Zejména lékaře informujte, pokud užíváte:

- léky proti plísnovým infekcím, např. itrakonazol či flukonazol,
- léky k léčbě Cushingova syndromu (kdy tělo produkuje nadbytek kortizolu), např. ketokonazol ve formě tablet,
- léky k léčbě vysokého krevního tlaku nebo srdečních potíží, např. digoxin, diltiazem a verapamil,
- léky zabraňující tvorbě krevních sraženin, např. dabigatran-etexilát,
- léky k léčbě epileptických záchvatů, např. karbamazepin nebo fenobarbital,
- bylinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou, používané k léčbě mírné deprese,
- léky na potíže při sezónní alergické rýmě, např. fexofenadin,
- léky proti bakteriálním infekcím, např. rifampicin, klarithromycin a erythromycin,
- léky snižující hladinu cholesterolu, např. simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin a pravastatin,

- léky k léčbě infekce HIV, např. antiretrovirotikum efavirenz.

Užívání přípravku Lupkynis s jídlem a pitím

Tento léčivý přípravek lze užívat s jídlem nebo bez jídla. Během léčby se vyvarujte konzumace grapefruitů a pití grapefruitové šťávy – mohly by mít vliv na účinky přípravku.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek se nedoporučuje podávat během těhotenství a u žen v plodném věku, které nepoužívají antikoncepci.

Informujte lékaře, jestliže kojíte. Tento přípravek se může dostat do mateřského mléka a není známo, zda může mít vliv na Vaše dítě. Lékař s Vámi probere, zda máte v období kojení ukončit léčbu tímto přípravkem, nebo zda přestat kojít.

Údaje o vlivu tohoto přípravku na plodnost u člověka nejsou k dispozici.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neočekává se, že by měl přípravek Lupkynis nějaký vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Přípravek Lupkynis obsahuje alkohol

Tento léčivý přípravek obsahuje 21,6 mg alkoholu (ethanolu) v jedné tobolce. Dávka 3 tobolek tak obsahuje 64,8 mg ethanolu, což odpovídá méně než 2 ml piva nebo 1 ml vína. Toto malé množství alkoholu nebude mít žádné znatelné účinky.

Přípravek Lupkynis obsahuje sorbitol

Tento léčivý přípravek obsahuje 28,7 mg sorbitolu v jedné tobolce.

Lupkynis může obsahovat sójový lecithin

Tento léčivý přípravek může obsahovat stopová množství sójového lecithinu. Pokud se u vás vyskytne anafylaktická reakce na sóju nebo arašidy, nesmíte tento léčivý přípravek užívat.

3. Jak se přípravek Lupkynis užívá

Vždy užívejte tento léčivý přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka přípravku Lupkynis jsou tři tobolky dvakrát denně, užívané ústy.

Tobolky je třeba polykat celé, lze je užívat s jídlem nebo bez jídla.

Denní dávku užívejte každý den přibližně ve stejnou dobu, s odstupem nejméně 8 hodin a ideálně v intervalu přesně 12 hodin (například v 8:00 a ve 20:00 hodin).

Tento léčivý přípravek má být používán v kombinaci s jiným imunosupresivním přípravkem, mofetil-mykofenolátem.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Lupkynis, než jste měl(a)

Jestliže jste náhodou užil(a) příliš mnoho tobolek, kontaktujte ihned lékaře či nejbližší nemocniční pohotovost. Příznaky předávkování mohou zahrnovat rychlý srdeční tep a nekontrolovaný třes částí těla.

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Lupkynis

Pokud přípravek zapomenete užít, užijte jej co nejdříve, nejpozději však do čtyř hodin. Pokud od doby, kdy běžně užíváte přípravek, uplynuly více než 4 hodiny, dávku vynechte a vezměte si další

v plánovaný čas. Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Lupkynis

Nevysazujte léčbu, dokud vám to lékař nedoporučí.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. U tohoto přípravku se mohou vyskytnout následující nežádoucí účinky:

Závažné nežádoucí účinky

Pokud se kterýkoli z těchto nežádoucích účinků vyskytne, okamžitě vyhledejte lékařskou pomoc; lékař může snížit dávku nebo doporučit vysazení přípravku.

Velmi časté (postihují více než 1 z 10 osob)

- Příznaky infekce (např. horečka, bolesti těla, pocit únavy, kašel nebo kýčání, nevolnost, zvracení nebo průjem).

Časté (mohou se objevit až u 1 osoby z 10)

- Nově vzniklé příznaky potíží s nervy nebo mozkiem, například záchvaty.

Další nežádoucí účinky

Velmi časté (postihují více než 1 z 10 osob)

- infekce horních cest dýchacích,
- pokles počtu červených krvinek, což může způsobit bledost kůže a slabost nebo dušnost (anémie),
- bolest hlavy,
- zvýšený krevní tlak,
- kašel,
- průjem,
- bolest břicha,
- změny funkce ledvin, které mohou snížit množství produkované moči a mohou způsobit nové nebo zhoršující se otoky nohou či chodidel.

Časté (mohou se objevit až u 1 osoby z 10)

- horečka, kašel, obtížné nebo bolestivé dýchání, sípání, bolest na hrudi při dýchání (možné příznaky zápalu plic)
- infekce buď bakteriální, např. infekce močových cest, nebo virové, např. pásový opar,
- zánět žaludku a střev,
- chřipka,
- zvýšená hladina draslíku zjištěná v krevních testech,
- snížená chuť k jídlu,
- třes,
- pocit na zvracení,
- abnormální otok, krvácení nebo zánět dásní,
- vředy v ústech
- poruchy trávení,
- vypadávání vlasů,
- nadměrný nebo abnormální růst vlasů či ochlupení kdekoli na těle.

Není známo (z dostupných údajů nelze určit)

- přecitlivělost.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Lupkynis uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Tento léčivý přípravek nepoužívejte po uplynutí doby použitelnosti, uvedené na krabičce a blistru za zkratkou „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v původním blistru, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Lupkynis obsahuje

- Léčivou látkou je voklosporin. Jedna měkká tobolka přípravku Lupkynis obsahuje 7,9 mg voklosporinu.
- Pomocnými látkami jsou:
Obsah tobolky: ethanol, tokofersolan (vitamin E (E 307) poly(oxyethylen)-sukcinát), polysorbát 40 a triglyceridy se středně dlouhým řetězcem,
Obal tobolky: želatina, sorbitol, glycerol, čištěná voda, oxid titaničitý (E 171), červený oxid železitý (E 172), žlutý oxid železitý (E 172)
Pomocné látky při zpracování: sójový lecithin

Jak přípravek Lupkynis vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Lupkynis 7,9 mg růžovo-oranžové, měkké tobolky o rozměrech přibližně 13 × 6 mm, balené v blistrech.

Jeden blister obsahuje 18 měkkých tobolek. Jedna krabička obsahuje 180 nebo 576 měkkých tobolek. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

PŘÍLOHA IV
VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY
V REGISTRACI

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) voklosporinu dospěl výbor PRAC k těmto vědeckým závěrům:

S ohledem na dostupné údaje o hypersenzitivitě z klinických studií, hlášení po uvedení na trh zahrnujících 10 případů s úzkým časovým vztahem, 6 případů s pozitivní dechallenge a 2 případy s pozitivní rechallenge, považuje PRAC kauzální vztah mezi voklosporinem a hypersenzitivitou za přinejmenším možný.

S ohledem na dostupné údaje o pneumonii z klinických studií, hlášení po uvedení na trh zahrnujících 24 případů s úzkým časovým vztahem a s ohledem na věrohodný mechanismus účinku považuje PRAC kauzální vztah mezi voklosporinem a pneumonií za přinejmenším možný.

S ohledem na dostupné údaje o ulceraci v dutině ústní z klinických studií, hlášení po uvedení na trh zahrnujících 11 případů s úzkým časovým vztahem, PRAC považuje kauzální vztah mezi voklosporinem a ulcerací v ústech přinejmenším za možný.

Výbor PRAC dospěl k závěru, že mají být odpovídajícím způsobem změněny informace o přípravku pro přípravky obsahující voklosporin.

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC výbor CHMP souhlasí s jeho celkovými závěry a zdůvodněním.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se voklosporinu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících voklosporin zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.