

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lupkynis 7,9 mg pehmekapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks pehmekapsel sisaldab 7,9 mg voklosporiini (*voclosporinum*).

Teadaolevat toimet omavad abiained

Üks pehmekapsel sisaldab 21,6 mg etanooli ja 28,7 mg sorbitooli. Lupkynis võib sisaldada väikeses koguses sojaletsitiini, vt lõik 4.4.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Pehmekapsel (kapsel)

Roosad/oranžid ovaalsed pehmekapslid mõõtmetega ligikaudu 13 mm × 6 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Lupkynis kombinatsioonis mükofenolaatmofetiiliga on näidustatud III, IV või V klassi (sh III/V ja IV/V segaklass) aktiivse luupusnefriidi raviks täiskasvanud patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Lupkynis'iga peab alustama ja jälgima luupusnefriidi diagnoosimises ja ravis kogenud arst.

Annustamine

Soovitatav annus on 23,7 mg (kolm 7,9 mg pehmekapslit) kaks korda ööpäevas.

Lupkynis'i on soovitatav manustada järjekindlalt võimalikult täpselt 12-tunnise skeemi alusel ning iga annuse vahele peab jääma minimaalselt 8 tundi. Kui annus jääb vahele, tuleb see võtta niipea kui võimalik 4 tunni jooksul pärast annuse vahelejäämist; pärast 4-tunnist ajavahemikku tuleb järgmine tavaline annus võtta tavapärasel ajal. Järgmist annust ei tohi kahekordistada.

Lupkynis'i tuleb kasutada kombinatsioonis mükofenolaatmofetiiliga.

Arstid peavad hindama ravi efektiivsust vähemalt 24-nädalase ajavahemiku jooksul ja tegema sobiva riski-kasu analüüsi ravi jätkamiseks.

Annuse kohandamine eGFR alusel

Enne ravi alustamist voklosporiiniga on soovitatav määrata hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni algväärtus (eGFR) ning hinnata seda esimese kuu jooksul iga kahe nädala järel ja seejärel iga nelja nädala järel.

Annuse kohandamine on vajalik isikutele, kelle eGFR on kinnitatult vähenenud (st kaks järjestikust hindamist 48 tunni jooksul) ja alla 60 ml/min/1,73 m². Kui eGFR jääb ≥ 60 ml/min/1,73 m², ei ole annuse muutmine vajalik (vt tabel 1).

Tabel 1: Soovitatavad annuse kohandamised eGFR alusel

Kinnitatud eGFR vähenemine algväärtusest ¹	Soovitus
$\geq 30\%$ vähenemine	Lõpetage vokloporiini manustamine. eGFR taastumisel taasalustatakse ravi annusega 7,9 mg (üks kapsel) kaks korda ööpäevas ja seda suurendatakse vastavalt neerufunktsioonile.
$> 20\%$ ja $< 30\%$ vähenemine	Vähendage vokloporiini annust 7,9 mg (üks kapsel) võrra kaks korda ööpäevas. Taastestige kahe nädala jooksul; kui eGFR vähenemine ei ole lahenenud, vähendage annust veel 7,9 mg võrra (üks kapsel) kaks korda ööpäevas.
$\leq 20\%$ vähenemine	Jätkake praeguse annusega ning jälgige.

¹ Kui eGFR jääb ≥ 60 ml/min/1,73 m², ei ole vaja midagi teha

Patsientidel, kes vajavad annuse vähendamist, soovatakse kahe nädala jooksul uuesti hinnata eGFR taastumist. Patsientide puhul, kelle annust vähendati eGFR vähenemise tõttu, tuleb kaaluda annuse suurendamist 7,9 mg võrra kaks korda ööpäevas iga eGFR mõõtmise puhul, mis on $\geq 80\%$ algväärtusest; algannust ei tohi ületada.

Manustamine koos mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega

Kui Lupkynis'i manustatakse koos mõõdukate tsütokroom P450 (CYP)3A4 inhibiitoritega (nt verapamiil, flukonasool, diltiaseem), tuleb ööpäevast annust vähendada 15,8 mg-ni hommikul ja 7,9 mg-ni õhtul (vt lõik 4.5).

Maksakahjustus

Kerge ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel (vastavalt Child-Pugh klass A ja B) on soovitatav algannus 15,8 mg kaks korda ööpäevas. Vokloporiini toimet raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass C) ei ole hinnatud ja sellel patsiendipopulatsioonil ei soovitata vokloporiini kasutada (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Neerukahjustus

Soovitatav on hoolikalt jälgida neerufunktsiooni (vt tabel 1 ja lõik 4.4). Lupkynis'i kasutamise info patsientidel, kelle eGFR algväärtus on 30 kuni < 45 ml/min/1,73 m² on piiratud. Lupkynis'i kasutamine on nendel patsientidel soovitatav vaid juhul, kui kasu ületab riskid, ja algannusega 23,7 mg kaks korda ööpäevas.

Lupkynis'i ei ole uuritud raske neerukahjustusega patsientidel (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) ning seda ei soovitata neil patsientidel kasutada, välja arvatud juhul, kui saadav kasu kaalub üles riski. Kasutamise korral on soovitatav algannus 15,8 mg kaks korda ööpäevas (vt lõik 5.2).

Eakad

Andmed > 65 -aastaste luupusnefriidiga (LN) patsientide kohta on piiratud ja > 75 -aastaste patsientide kohta andmed puuduvad. Lupkynis'i ei soovitata kasutada üle 75-aastastel patsientidel (vt lõik 5.2).

Lapsed

Lupkynis'i ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses 5 kuni 18 aastat ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad. Puudub Lupkynis'i asjakohane kasutus alla 5-aastastel lastel luupusnefriidi korral.

Manustamisviis

Suukaudne.

Pehmekapslid tuleb tervelt alla neelata ja neid võib võtta koos toiduga või ilma. Lupkynis'i ei soovitata võtta koos greibi või greibimahlaga (vt lõik 4.5).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Voklosporiini manustamine koos tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (nt ketokonasool, itrakonasool, klaritromütsiin) (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Lümfoomid ja muud pahaloomulised kasvaja

Immunosuppressandid suurendavad lümfoomide ja teiste pahaloomuliste kasvaja, eriti nahakasvajate tekkimise riski. Patsientidel soovitatakse vältida või piirata kaitsmata ekspositsiooni päikesevalgusele ja UV-valgusele.

Tõsised infektsioonid

Immunosuppressandid, sealhulgas voklosporiin, võivad suurendada riski bakteriaalsete, viiruslike, seen- ja algloominfektsioonide, sealhulgas oportunistlike infektsioonide tekkeks, mis võivad olla rasked või lõppeda surmaga (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb ravi ajal voklosporiiniga hoolikalt infektsioonide suhtes jälgida. Infektsiooni tekkimisel tuleb hinnata voklosporiiniga ravi jätkamisest saadavat kasu, võttes arvesse ravi jätkamise riski.

Neerutoksilisus

Sarnaselt teiste kaltsineuriini inhibiitoritega on ka voklosporiiniga ravitud patsientidel täheldatud kõrvaltoimena neerufunktsiooni ägedat halvenemist või eGFRi vähenemist. Voklosporiiniga ravimise esimesel neljal nädalal on täheldatud eGFRi hemodünaamilist vähenemist (vt lõik 4.8). Seda saab kontrollida annuse kohandamisega. Soovitav on regulaarselt jälgida eGFRi taset (vt lõik 4.2).

Isoleeritud erütrotsütaarne aplaasia

Teise kaltsineuriini inhibiitoriga ravitud patsientidel on kirjeldatud isoleeritud erütrotsütaarset aplaasiat (*pure red cell aplasia*, PRCA). Kõigil neil patsientidel olid PRCA riskifaktorid, näiteks parvoviirus B19 infektsioon, primaarne haigus või samaaegne ravi, mis on seotud PRCA-ga. Kaltsineuriini inhibiitoritest tingitud PRCA mehhanism ei ole selge. PRCA diagnoosimisel tuleb kaaluda Lupkynis'i kasutamise lõpetamist.

Hüperkaleemia

Kaltsineuriini inhibiitorite, sh voklosporiini kasutamisel on teatatud hüperkaleemiast, mis võib olla tõsine ja vajada ravi (vt lõik 4.8.). Hüperkaleemiaga seotud ravimite (nt kaaliumi säästvad diureetikumid, angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorid, angiotensiini retseptori blokaatorid (ARBid)) samaaegne kasutamine võib suurendada hüperkaleemia riski. Patsiente on soovitav ravi ajal perioodiliselt jälgida seerumi kaaliumisisalduse suhtes.

Hüpertensioon

Voklosporiin võib põhjustada või süvendada süsteemset hüpertensiooni (vt lõik 4.8). Vererõhku tuleb kontrollida iga kahe nädala järel esimese kuu jooksul pärast ravi alustamist voklosporiiniga ja pärast seda vastavalt kliinilisele näidustusele. Kliiniliselt murettekitava kõrgeenenud vererõhu korral tuleb järgida tabelis 2 toodud soovitusi.

Tabel 2: Soovitused hüpertensiooni kontrollimiseks

Vererõhk	Soovitus
Süstoolne rõhk > 130 ja ≤ 165 mmHg ning Diastoolne rõhk > 80 ja ≤ 105 mmHg	Antihüpertensiivset ravi võib alustada/kohandada
Vererõhk > 165/105 mmHg koos hüpertensiooni sümptomitega	Lõpetada voklosporiini manustamine ning alustada/kohandada antihüpertensiivset ravi

QT-intervalli pikenemine

Voklosporiini kasutamine kombinatsioonis teiste ravimitega, mis teadaolevalt pikendavad QTc-intervalli, võib põhjustada kliiniliselt olulist QT-intervalli pikenemist. Teatud asjaolud võivad suurendada *torsade de pointes*'i tekkeriski ja/või äkksurma riski seoses QTc-intervalli pikendavate ravimite kasutamisega, sealhulgas bradükardia, hüpokaleemia või hüpomagneesemia; teiste QTc-intervalli pikendavate ravimite samaaegne kasutamine ja pärilik pika QT sündroom.

Neurotoksilisus

Immunosupressiivset ravi, sealhulgas voklosporiini saavatel patsientidel on suurenenud neurotoksilisuse risk (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida neuroloogiliste sümptomite, sh krampihoogude, treemorite või posterioorse reversiibelse entsefalopaatia sündroomile (PRES) viitavate nähtude ja sümptomite tekkimise või halvenemise suhtes ning nende tekkimisel tuleb kaaluda voklosporiini annuse vähendamist või ravi lõpetamist.

Maksakahjustus

Voklosporiini kasutamist ei ole uuritud raske maksakahjustusega patsientidel (Child-Pugh' klass C) ja seetõttu ei ole voklosporiini kasutamine selles patsiendipopulatsioonis soovitatav.

Vaktsineerimine

Immunosupressandid võivad mõjutada immuunvastuse tekkimist vaktsineerimisele ning vaktsineerimise toime võib ravi ajal voklosporiiniga väheneda. Tuleb vältida nõrgestatud elusvaktsiinide kasutamist.

Kasutamine koos teiste ravimitega

Voklosporiini koosmanustamine mõõdukate või tugevate CYP3A4 indutseerijatega ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

Voklosporiini ohutus ja efektiivsus kombinatsioonis tsüklofosfamiidiga ei ole tõestatud.

Abiained

Etanool

Ravim sisaldab 21,6 mg alkoholi (etanool) ühes pehmekapslis. 23,7 mg annus Lupkynis'i sisaldab 64,8 mg etanooli. Alkoholi sisaldus selle ravimi 23,7 mg annuses on väiksem kui 2 ml õlles või 1 ml veinis. Väike kogus alkoholi selles ravimis ei oma märkimisväärset toimet.

Sorbitool

Ravim sisaldab 28,7 mg sorbitooli ühes pehmekapslis. Tuleb arvestada sorbitooli (või fruktoosi) sisaldavate ravimite ja toiduga saadava sorbitooli (või fruktoosi) samaaegsel kasutamisel tekkiva liittoimega. Suukaudsetes ravimites sisalduv sorbitool võib mõjutada teiste samaaegselt suu kaudu manustatavate ravimite biosaadavust.

Sojaletsitiin (tootmisprotsessi võimalikud jäägid)

See ravim võib sisaldada vähesel määral sojaletsitiini. Patsiendid, kellel on esinenud anafülaktilisi reaktsioone sojale või maapähklile, ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Voklosporiini metaboliseeritakse CYP3A4 poolt ja see on P-glükoproteiini (P-gp) ning orgaanilise aniooni transportiva polüpeptiidi (OATP)1B1 ja OATP1B3 inhibiitor.

Teiste ravimite võimalik mõju voklosporiini ekspositsioonile

Voklosporiin metaboliseerub CYP3A4 vahendusel. Samaaegne CYP3A4 pärssivate või indutseerivate ravimite või ravimtaimede kasutamine võib mõjutada voklosporiini metabolismi ning seeläbi suurendada või vähendada voklosporiini kontsentratsiooni veres.

CYP3A4 inhibiitorid

Tugeva CYP3A4 inhibiitori ketokonasooli kasutamisel oli voklosporiini ekspositsioon 18,6 korda suurem kui ainult voklosporiini manustamisel. Voklosporiini manustamine koos tugevate CYP3A4 inhibiitoritega (nt ketokonasool, itrakonasool, klaritromütsiin) on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Mõõduka CYP3A4 inhibiitori verapamiili kasutamisel oli voklosporiini ekspositsioon 2,71 korda suurem kui ainult voklosporiini manustamisel. Vähendada annust 15,8 mg-ni hommikul ja 7,9 mg-ni öösel, kui voklosporiini manustatakse koos mõõdukate CYP3A4 inhibiitoritega (nt verapamiil, flukonasool, erütromütsiin, diltiaseem, greip ja greibimahla, vt lõik 4.2).

Nõrgad CYP3A4 inhibiitorid võivad suurendada voklosporiini ekspositsiooni, kuid *in vivo* uuringuid ei ole läbi viidud. Voklosporiini samaaegsel kasutamisel koos nõrkade CYP3A4 inhibiitoritega ei ole vaja annust kohandada, kuid ravi alustamisel kerge CYP3A4 inhibiitoriga on soovitatav eGFR-i täiendav jälgimine.

CYP3A4 indutseerijad

Tugeva CYP3A4 indutseerija rifampitsiiniga samaaegsel kasutamisel (600 mg üks kord ööpäevas 10 järjestikusel päeval) oli voklosporiini ekspositsioon 87% madalam ja maksimaalne kontsentratsioon (C_{max}) 68% madalam kui ainult voklosporiini manustamisel. Mõõdukate CYP3A4 indutseerijate korduvate annuste samaaegne manustamine põhjustab eeldatavasti ka kliiniliselt olulist voklosporiini ekspositsiooni vähenemist.

Tugevaid ja mõõdukaid CYP3A4 indutseerijaid (nt karbamasepiin, fenobarbitaal, rifampitsiin, naistepuna, efavirens) ei soovitata manustada koos voklosporiiniga (vt lõik 4.4). Nõrkade CYP3A4 indutseerijatega võib samuti kaasneda ekspositsiooni vähenemine ja võimalik toime vähenemine, kuid selle kliiniline tähtsus on teadmata.

Voklosporiini võimalik mõju teiste ravimite ekspositsioonile

P-gp substraadid

Voklosporiin on P-glükoproteiini (P-gp) inhibiitor. Voklosporiini samaaegne manustamine koos digoksiini korduvate annustega suurendas digoksiini C_{max} ja kõveraalust pindala (AUC) vastavalt 1,51 ja 1,25 korda. Ettevaatlik peab olema, kui samaaegselt manustatakse voklosporiini koos tundlike P-gp substraatidega, eriti nendega, millel on kitsas terapeutiline indeks (nt digoksiin, dabigatraaneteksilaat, feksofenadiin), kus patsiente tuleb asjakohaselt jälgida, nagu on kirjeldatud vastava ravimi märgistuses.

OATP1B1/OATP1B3 substraadid

Voklosporiin on transporterite OATP1B1 ja OATP1B3 inhibiitor. Ühes kliinilises uuringus suurendas simvastatiini ühekordse 40 mg annuse manustamine samaaegselt 23,7 mg kaks korda ööpäevas manustatava voklosporiiniga aktiivse metaboliidi simvastatiinhappe (tundlik OATP1B1/OATP1B3 substraat) C_{max} -i ja AUC-d vastavalt 3,1 korda ja 1,8 korda. Samas uuringus ei mõjutanud lähteravimi

simvastatiini (mis on ka rinnavähi resistentsusvalgu (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP) substraat) ekspositsioon AUC-d, samas kui C_{max} suurenes 1,6 korda, mis võib olla tingitud soole BCRP ja voklosporiini vahelisest koostoimest. OATP1B1/OATP1B3 substraatide (nt simvastatiin, atorvastatiin, pravastatiin, rosuvastatiin) samaaegsel kasutamisel koos voklosporiiniga tuleb patsiente jälgida kõrvaltoimete suhtes, nagu müopaatia ja rabdomüolüüs.

BCRP substraadid

Voklosporiin inhibeerib BCRP-d *in vitro*. Soole BCRP kliiniliselt olulist inhibeerimist ei saa välistada ja voklosporiin võib suurendada nende substraatide kontsentratsiooni *in vivo*. BCRP substraatide kasutamist tuleb jälgida, kui väikesed kontsentratsioonimuutused võivad põhjustada tõsist toksilisust (nt rosuvastatiin), kui neid kasutatakse samaaegselt koos voklosporiiniga.

MMF

Voklosporiini manustamisel koos mükofenolaatmofetiiliga (MMF) ei olnud kliiniliselt olulist mõju mükofenoolhappe (MPA) kontsentratsioonile veres.

CYP3A4 substraadid

Voklosporiini suukaudsel (0,4 mg/kg kaks korda ööpäevas) korduval manustamisel ei olnud kliiniliselt olulist mõju tundliku CYP3A4 substraadi midasolaami farmakokineetikale.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Voklosporiini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal (vähem kui 300 raseda andmed). Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Lupkynis'i ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Uuringus, milles osales 12 imetavat naist, oli kõrgeim hinnanguline voklosporiini annus, mida täielikult rinnaga toidetav imik sai, 1,4% ema kehakaalu järgi kohandatud annusest (vt lõik 5.2). Voklosporiini toime vastsündinutele/imikutele on teadmata.

Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/mitte alustamine Lupkynis'iga tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Andmed voklosporiini toime kohta inimese fertiilsusele puuduvad. Loomkatsetes täheldati meeste reproduktiivtraktis voklosporiiniga seotud muutusi (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Lupkynis ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimeteks voklosporiini kasutamisel on eGFR vähenemine (26,2%) ja hüpertensioon (19,1%).

Kõige sagedamini täheldatud tõsised kõrvaltoimed, mis esinesid voklosporiini kasutamisel, olid infektsioonid (10,1%), äge neerukahjustus (3%) ja hüpertensioon (1,9%).

Esimesel neljal ravinädalal esineb sageli eGFR-i hemodünaamilist vähenemist, mis stabiliseerub isegi ravi jätkamisel (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kõrvaltoimed, mis esinesid kahes platseebokontrolliga kliinilises uuringus ja/või turuletulekujärgse kasutamise käigus LN-iga patsientidel, kes said soovitatud annuses 1-aastase mediaankestusega vokloporiini, on kokku võetud tabelis 3.

Kõik kõrvaltoimed on loetletud organsüsteemi klasside (SOC) ja esinemissageduse järgi: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 3: Kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid	Ülemiste hingamisteede infektsioon ¹	Kopsupõletik Gripp Vöötohatis Gastroenteriit Kusetee infektsioon	
Vere ja lümfisüsteemi häired	Aneemia		
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkus
Ainevahetus- ja toitumishäired		Hüperkaleemia Söögiisu halvenemine	
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Krambihood Treemor	
Vaskulaarsed häired	Hüpertensioon ²		
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Köha		
Seedetrakti häired	Kõhulahtisus Kõhuvalu ³	Iiveldus Igemete hüperplaasia ⁴ Düspepsia Suu haavandid	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Alopeetsia Hüpertrihhoos ⁵	
Neerude ja kusetee häired	Glomerulaarfiltratsiooni kiiruse vähenemine ^{6,7}	Äge neeruhaigus ⁶ Äge neerukahjustus ⁶	

¹ Hõlmab järgmisi eelist termineid (*Preferred Terms*, PT): viiruslik ülemiste hingamisteede infektsioon ja ülemiste hingamisteede bakteriaalne infektsioon

² Hõlmab järgmisi PT-sid: vererõhu tõus, diastoolse vererõhu tõus, diastoolne hüpertensioon

³ Hõlmab järgmisi PT-sid: ülakõhuvalu, ebamugavustunne kõhus

⁴ Hõlmab järgmisi PT-sid: igemepõletik, igemete veritsus, igemete hüpertroofia, igemete turse

⁵ Hõlmab järgmisi PT-sid: hüpertrihhoos, hirsutism

⁶ Hõlmab PT-d neerukahjustus

⁷ Hõlmab PT-d kreatiniini tõus veres

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infektsioonid

Infektsioonide üldine esinemissagedus oli 62,2% vokloporiini rühmas ja 54,9% platseeborühmas. Infektsioonid, mis esinesid vähemalt 5%-l patsientidest, kes said vokloporiini ja vähemalt 1%

sagedamini kui platseebot saanud patsientidel, olid kuseteede infektsioon, viiruslik ülemiste hingamisteede infektsioon, vöötohatis ja gastroenteriit. Tõsiseid infektsioone esines 10,1%-l voklosporiini ja 10,2%-l platseebot saanud patsientidest; kõige sagedasemad olid kopsupõletik (4,1% voklosporiini, 3,8% platseebot saanud patsientidest), gastroenteriit (1,5% voklosporiini, 0,4% platseebot saanud patsientidest) ja kuseteede infektsioon (1,1% voklosporiini, 0,4% platseebot saanud patsientidest). Tõsiseid oportunistlikke infektsioone esines 1,1%-l voklosporiini saanud patsientidest ja 0,8%-l platseebot saanud patsientidest. Surmaga lõppenud infektsioone esines 0,7%-l patsientidest, kes said voklosporiini, ja 0,8%-l patsientidest, kes said platseebot (vt lõik 4.4).

Neerutoksilisus

Neerutoksilisusele viitavad kõrvaltoimed, mis esinesid voklosporiini puhul $\geq 1\%$ sagedamini kui platseebo puhul, olid eGFR vähenemine (26,2% vs 9,4%), neerukahjustus (5,6% vs 2,6%), äge neerukahjustus (3,4% vs 0,8%) ja hüperkaleemia (1,9% vs 0,8%). Tõsistest kõrvaltoimetest teatati 5,2%-l voklosporiini saanud patsientidest ja 3,4%-l platseebot saanud patsientidest.

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed, mis viisid annuse muutmiseni (annuse vähendamine või ajutine ravi katkestamine), olid eGFR vähenemine (voklosporiin 23,6%, platseebo 6,8%), neerukahjustus (voklosporiin 3,0%, platseebo 0,8%) ja äge neerukahjustus (voklosporiin 0,7%, platseebo 0). Kõige sagedasemad kõrvaltoimed, mis põhjustasid ravimi kasutamise püsivat lõpetamist, olid eGFR vähenemine (voklosporiin 3,7%, platseebo 1,9%) ja neerukahjustus (voklosporiin 1,9%, platseebo 1,5%). Pärast eGFR vähenemist patsientidel, kes said voklosporiini ning kellel oli eGFR vähenenud $\geq 20\%$, oli taastumisaja mediaan 49 päeva. Sarnaselt patsientidega, kelle eGFR langus oli $\geq 30\%$, oli taastumisaja mediaan pärast ravi voklosporiiniga 102 päeva.

Hüpertensioon

Hüpertensioonist teatati 19,1%-l voklosporiini ja 8,6%-l platseebot saanud patsientidest.

Hüpertensiooni esinemissagedus voklosporiiniga oli kõrgeim esimesel neljal ravinädalal ja vähenes seejärel. Raske hüpertensioon esines 1,1%-l voklosporiini ja 0,8%-l platseebot saanud patsientidest. Tõsine hüpertensioon esines 1,9%-l voklosporiini ja 0,4%-l platseebot saanud patsientidest.

Pikaajaline ekspositsioon (kuni 36 kuud)

Kõrvaltoimete esinemissagedus ravi jätkamisel (12... 36 kuud) oli kooskõlas esimesel ravialastal täheldatuga, kuid enamiku kõrvaltoimete esinemissagedus oli järgnevatel aastatel väiksem. Infektsioonide üldine esinemissagedus oli 49,1% voklosporiini rühmas ja 43,0% platseeborühmas. Infektsioonid, mis esinesid vähemalt 5%-l patsientidest, kes said voklosporiini ja vähemalt 1% sagedamini kui platseebot saanud patsientidel, olid kuseteede infektsioon, ülemiste hingamisteede infektsioon, viiruslik ülemiste hingamisteede infektsioon ja gastroenteriit. Tõsiseid infektsioone esines 6,9%-l voklosporiini ja 8,0%-l platseebot saanud patsientidest; kõige sagedasemad olid koroonaviiruse infektsioon (1,7% voklosporiini, 5,0% platseebot saanud patsientidest) ja viiruslik pneumoonia (1,7% voklosporiini, 0% platseebot saanud patsientidest). Neerutoksilisusele viitavad kõrvaltoimed, mis esinesid voklosporiini puhul sagedamini kui platseebo puhul, olid eGFR vähenemine (10,3% vs 5,0%) ja neerukahjustus (3,4% vs 2,0%). Hüpertensioonist teatati 8,6%-l voklosporiini ja 7,0%-l platseebot saanud patsientidest.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Voklosporiini juhusliku üleannustamise juhtudest on teatatud; sümptomiteks olid treemor ja tahhükardia. Koostoimeuuringus tervete vabatahtlikega täheldati ketokonasooli ja voklosporiini koosmanustamisel 18,6-kordset ekspositsiooni suurenemist ja seerumi kreatiniinitaseme tõusu, seerumi magneesiumitaseme langust ja vererõhu tõusu. Teiste kaltsineuriini inhibiitorite üleannustamise sümptomid (mida ei ole täheldatud voklosporiini kasutamisel) on peavalu, iiveldus ja

oksendamine, infektsioonid, urtikaaria, letargia, elektrolüütide taseme muutused ja vere ureaalämmastiku ning alaniinaminotransferaasi taseme tõus.

Spetsiifilist antidooti voklosporiini ravile ei ole. Üleannustamise korral tuleb rakendada üldisi toetavaid meetmeid ja sümptomaatilist ravi, sealhulgas ajutiselt katkestada ravi voklosporiiniga ning hinnata vere ureaalämmastiku, seerumi kreatiniini, eGFR ja alaniinaminotransferaasi taset.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Immunosupressandid, kaltsineuriini inhibiitorid, ATC-kood: L04AD03

Toimemehhanism

Voklosporiin on kaltsineuriini inhibiitor, immunosupressant, mis inhibeerib kaltsineuriini annusest sõltuvalt kuni maksimaalse annuseni 1,0 mg/kg. Lümfotsüütide aktiveerimisega kaasneb rakusisese kaltsiumi kontsentratsiooni suurenemine. Kaltsineuriin on kaltsiumist/kalmoduliinist sõltuv fosfataas, mille aktiivsus on vajalik T-rakkude lümfokiini produktsiooni ja proliferatsiooni indutseerimiseks. Immunosupressiivne toime inhibeerib lümfotsüütide proliferatsiooni, T-rakkude tsütokiinide produktsiooni ja T-rakkude pinnaantigeenide ekspressiooni aktivatsiooni.

Farmakodünaamilised toimed

Südame elektrofüsioloogia

Randomiseeritud platseebo- ja aktiivse võrdlusravimiga (400 mg moksifloksatsiini) kontrollitud paralleelselt läbi viidud ühekordse annuse uuringus tuvastati annusest sõltuv QT-intervalli pikendav toime voklosporiiniga annusevahemikus 0,5 mg/kg kuni 4,5 mg/kg (kuni 9-kordne terapeutiline ekspositsioon). Täheldati annusest sõltuvat QT-intervalli pikenemist, kus erinevatel annusetasemetel saabus maksimaalne QTc-intervalli pikenemine 4... 6 tundi pärast annustamist. QTcF-i maksimaalsed platseebo suhtes korrigeeritud keskmised muutused algväärtusest pärast voklosporiini manustamist annuses 0,5 mg/kg, 1,5 mg/kg, 3,0 mg/kg ja 4,5 mg/kg, olid vastavalt 6,4 msek, 17,5 msek, 25,7 msek ja 34,6 msek.

Eraldiolevas, randomiseeritud, platseebokontrolliga ristuuris 31 tervel uuringus osalejal ei täheldatud pärast 7-päevast ravi voklosporiiniga annustes 0,3 mg/kg, 0,5 mg/kg ja 1,5 mg/kg kaks korda ööpäevas (ligikaudu 6-kordne terapeutiline ekspositsioon) märkimisväärset keskmist suurenemist (st > 20 ms). Ühe- ja mitmeannuselistes uuringutes täheldatud QT-intervalli pikendava toime mehhanism on teadmata.

Tuginedes LN patsientide andmetele, kes said voklosporiini 23,7 mg või 39,5 mg kaks korda ööpäevas, näitas platseeboga korrigeeritud QTcF muutuse regressioonianalüüs algväärtusest minimaalset negatiivset kallakut ($-0,065344$ msek/ng/mL), mis ei erinenud statistiliselt kallakust 0 ($p = 0,1042$).

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Voklosporiini ohutust ja efektiivsust uuriti kahes platseebokontrolliga kliinilises uuringus (AURORA 1 ja AURA-LV) III või IV klassi (üksi või kombinatsioonis V klassiga) või isoleeritud V klassi LN-iga patsientidel. Kõik patsiendid said taustravi MMF-iga (2 g/ööpäevas) ja kortikosteroididega (kokku kuni 1 g intravenooset (IV) metüülprednisolooni 1. ja 2. päeval, millele järgnes suukaudsete kortikosteroidide algannus 25 mg/ööpäevas (või 20 mg/ööpäevas, kui kehakaal oli < 45 kg), mida vähendati 16. nädalaks 2,5 mg-ni/ööpäevas.

Patsiendid, kes lõpetasid AURORA 1 uuringu, võisid jätkata 2-aastases jätku-uuringus (AURORA 2).

III faas AURORA 1

Uuring AURORA 1 oli prospektiivne randomiseeritud topeltpime III faasi uuring, milles võrreldi 23,7 mg (vastab annusele 0,37 mg/kg kohta) kaks korda ööpäevas manustatud voklosporiini (n = 179) vs platseebo (n = 178) 52-nädalase raviperioodi jooksul. Uuringus osalenud patsientide demograafilised näitajad olid mõlema ravirühma vahel hästi tasakaalus. Keskmine vanus oli 33 aastat (vahemikus 18 aastat kuni 72 aastat) ja enamik patsiente olid naised (87,7%), kellest 81,8% olid fertiilsed.

Enamik patsiente olid kaukaaslased (36,1%) või asiaadid (30,5%) ning ligikaudu kolmandik uuringupopulatsioonist olid hispaanlased või latiinod. Keskmine kehakaal oli 66,5 kg (vahemikus 36 kg kuni 142 kg). Aja mediaan süsteemse erütematoosse luupuse (SLE) diagnoosimisest oli 5,0 aastat ja aja mediaan LN diagnoosimisest oli 2,0 aastat.

Enne AURORA 1 uuringusse lülitamist oli enamik patsiente (98%) saanud varem ravi LN vastu, kusjuures ligikaudu 55% patsientidest kasutas sõeluuringul MMF-i. Varem LN-ravi mittedaanud patsientide osakaal oli väga madal (2%).

Esmase neerudega seotud tulemusnäitaja saavutas rohkem patsiente voklosporiini rühmas kui platseeborühmas (tabel 4).

Tabel 4: AURORA 1 – peamiste efektiivsuse tulemusnäitajate kokkuvõte

	Voklosporiin n (n = 179) n (%)	Platseebo (n = 178) n (%)	Tõenäosuste suhe vs platseebo (95% CI)	p-väärtus
Neerude reaktsioon 52. nädalal	73 (40,8)	40 (22,5)	2,65 (1,64; 4,27)	< 0,001
Neerude reaktsioon 24. nädalal	58 (32,4)	35 (19,7)	2,23 (1,34; 3,72)	= 0,002
Osaline neerude reaktsioon* 24. nädalal	126 (70,4)	89 (50,0)	2,43 (1,56; 3,79)	< 0,001
Osaline neerude reaktsioon* 52. nädalal	125 (69,8)	92 (51,7)	2,26 (1,45; 3,51)	< 0,001

* Osaline neerude reaktsioon, mida määratletakse UPCR-i 50% vähenemisena.

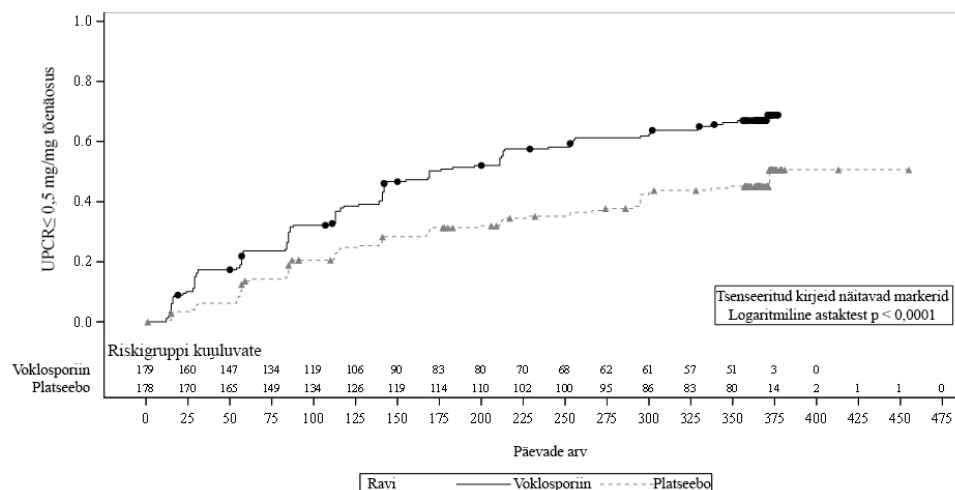
Märkused: CI = usaldusintervall (*Confidence interval*); UPCR = uriinivalgu ja kreatiniini suhe (*Urine protein to creatinine ratio*)

Voklosporiini ja platseeborühmas 52. nädalal kõik esmase tulemusnäitaja jaoks hinnatud komponendid saavutanud patsientide üldine osakaal:

- uriini valgu ja kreatiniini suhe (UPCR) $\leq 0,5$ mg/mg: 45,3% vs 23,0%
- normaalse, stabiilse neerufunktsiooniga (määratletud kui $eGFR \geq 60$ ml/min/1,73 m² või ei ole kinnitatud $eGFR$ tõusu > 20% algväärtusest): 82,1% vs 75,8%
- steroidide pideva ja väikese annuse manustamisel (mitte üle 10 mg ≥ 3 päeva järjest või kokku ≥ 7 päeva nädalatel 44 kuni 52): 87,2% vs 85,4%
- ja ei saanud LN jaoks päästvat ravimit: 91,1% vs 86,5%

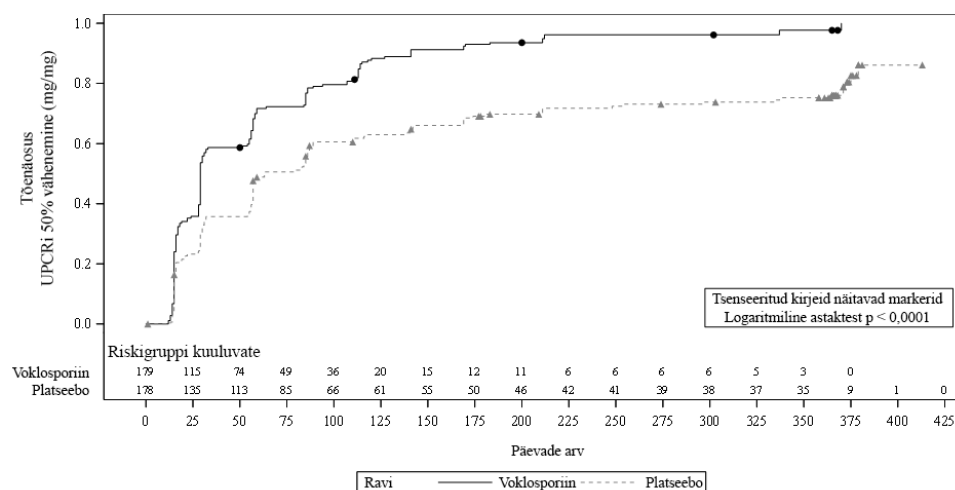
Voklosporiini rühmas saavutas $UPCR \leq 0,5$ mg/mg rohkem patsiente kui platseeborühmas (64,8% vs 43,8%) ja aeg $UPCR \leq 0,5$ mg/mg saavutamiseni oli oluliselt lühem voklosporiini rühmas (mediaanaeg: 169 päeva vs 372 päeva platseeborühmas; riskitiheduste suhe (*hazard ratio*, HR) 2,02; 95% CI: 1,51, 2,70; p < 0,001).

Joonis 1: Kaplani-Meieri ajakõver (päevades) kuni UPCR-ni $\leq 0,5$ mg/mg



Aeg, mis kulus UPCR-i 50%-lise vähenemise saavutamiseks, oli voklosporiini rühmas oluliselt lühem kui platseeborühmas (riskitiheduste suhe 2,05; 95% CI: 1,62, 2,60; $p < 0,001$). Aja mediaan UPCR-i 50% vähenemiseni oli 29 päeva voklosporiini vs 63 päeva platseebo puhul (joonis 2).

Joonis 2: Kaplani-Meieri ajakõver (päevades) kuni UPCR-i 50% vähenemiseni algväärtusest



Uuringus AURORA 1 vähenes suukaudse kortikosteroidi annus 24. nädalaks $\leq 2,5$ mg-ni/ööpäevas rohkem kui 80% patsientidest ja 52. nädalaks püsis see annus 75% patsientidest.

III faas AURORA 2

Uuring AURORA 2 oli jätku-uuring, mille eesmärk oli hinnata AURORA 1 uuringus ravi lõpetanud patsientide hulgas voklosporiini pikaajalist ohutust ja efektiivsust. Patsiendid jäid saama sama ravi ja annust kui AURORA 1 lõpus ($n = 116$) või platseebot ($n = 100$) ning jätkasid ravi veel kuni 2 aastat. Uuringu lõpetas üle 85% patsientidest (voklosporiin: 87,1%; platseebo 85,0%); 79,3% voklosporiiniga ravitud patsientidest ja 73% platseeboga ravitud patsientidest said uuringu lõpus veel uuringuravi.

Neerude reaktsiooniga patsientide osakaal 36. kuul oli voklosporiini rühmas 33% (59/179) ja platseeborühmas 22% (39/178) (ITT, AURORA 1) ning voklosporiini rühmas 51% (59/116) ja platseeborühmas 39% (39/100) (ITT, AURORA 2).

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Lupkynis'iga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mõne alarühma kohta LN korral (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Pärast suukaudset manustamist (23,7 mg voklosporiini kaks korda ööpäevas) on aja mediaan maksimaalse kontsentratsiooni ($C_{\max}$) saavutamiseks täisveres 1,5 tundi (vahemik: 0,75...2 tundi). Kaks korda ööpäevas manustamisel saavutatakse 6 päeva möödumisel voklosporiini tasakaalukontsentratsioon ja ühekordse annusega võrreldes kumuleerub voklosporiin ligikaudu 2 korda. Tasakaalukontsentratsiooni faasis olid täisvere keskmine $C_{\max}$ ja enne annustamist saavutatud minimaalsed väärtused vastavalt 120 ng/ml (32% variatsioonikordaja) ja 15,0 ng/ml (49% variatsioonikordaja). *In vitro* andmed, mis uurivad, kas voklosporiin on väljavoolutransporterite P-gp või BCRP substraat, ei ole lõplikud, kuid P-gp/BCRP inhibiitorite kliiniliselt olulisi toimeid ei ole oodata.

Voklosporiini koosmanustamine toiduga vähendas nii imendumise kiirust kui ka ulatust. Voklosporiini $C_{\max}$ ja AUC vähenesid 53% ja 25% võrra, kui seda manustati kõrge rasvasisaldusega toiduga, ning 29% ja 15% madala rasvasisaldusega toiduga manustamisel. Neid muutusi ei loeta kliiniliselt olulisteks. Seetõttu võib voklosporiini võtta koos toiduga või ilma.

Jaotumine

Voklosporiin seondub 97% ulatuses plasmavalkudega. Voklosporiin jaotub laialdaselt punaverelibledesse ning jaotumine täisvere ja plasma vahel on kontsentratsioonist ja temperatuurist sõltuv. Patsientide populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal oli näiline jaotusruumala (V_{ss}/F) 2154 l.

Biotransformatsioon

Voklosporiin metaboliseeritakse laialdaselt, peamiselt CYP3A4 poolt, et moodustada oksüdatiivseid metaboliite. Voklosporiin on peamine ringlev komponent pärast ühekordset annust [^{14}C]-voklosporiini. Inimese täisveres täheldati ühte peamist metaboliiti, mis moodustas 16,7% kogu ekspositsioonist. Eeldatakse, et peamine metaboliit ei aita kaasa voklosporiini farmakoloogilisele aktiivsusele, kuna see oli lümfotsüütide vohamise analüüsis ligikaudu 8 korda vähem potentne ja sellel on madalam ekspositsioon kui voklosporiinil.

Eritumine

Keskmine näiv kliirens tasakaaluolekus (CL_{ss}/F) pärast voklosporiini 23,7 mg kaks korda ööpäevas on 63,6 l/h (37,5% CV). Keskmine lõplik poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) tasakaaluolekus on ligikaudu 30 tundi (vahemik: 24,9...36,5 tundi).

Pärast 70 mg [^{14}C]-voklosporiini ühekordset suukaudset manustamist, leiti 168 tundi pärast manustamist 94,8% radioaktiivsusest: 92,7% eritus roojaga (sealhulgas 5% muutumatul kujul voklosporiinina) ja 2,1% uriiniga (sealhulgas 0,25% muutumatul kujul voklosporiinina).

Lineaarsus/mittelineaarsus

Tervetel vabatahtlikel täheldati uuritava annusevahemiku alumises otsas annuse ja ekspositsiooni vahelist mittelineaarsust (0,25 mg/kg kuni 1,5 mg/kg kaks korda ööpäevas), millel oli farmakokineetikale suhteliselt väike mõju. Annuse-proportsionaalsuse tegur oli alati väiksem kui 1,5. Seda mittelineaarsust ei ole LN-i patsientidel uuritud annusevahemikus tuvastatud.

Farmakokineetika eripopulatsioonides

Neerukahjustus

Kliinilistes uuringutes jälgiti neerufunktsiooni eGFRi kaudu ja annuseid kohandati eelnevalt

kindlaksmääratud annuse kohandamise protokollil alusel. Uuringusse kaasatud LN-patsientidel oli eGFR-i algväärtus $> 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Annuste kohandamisel peab järgima tabelis 1 toodud soovitusi.

Spetsiaalne neerukahjustuse uuring näitas, et pärast ühekordseid ja mitmekordseid voklosporiini annuseid olid $C_{\max}$ ja AUC sarnased kerge (kreatiniini kliirens (CL_{Cr}) $60 \text{ ml/min} \dots 89 \text{ ml/min}$, Cockcroft Gault'i alusel) ja mõõduka (CL_{Cr} $30 \text{ ml/min} \dots 59 \text{ ml/min}$) neerukahjustusega vabatahtlikel võrreldes normaalse neerufunktsiooniga vabatahtlikega ($CL_{Cr} \geq 90 \text{ mL/min}$). Pärast ühekordset voklosporiini annuse manustamist raske neerukahjustusega ($CL_{Cr} < 30 \text{ ml/min}$) vabatahtlikele, suurenesid $C_{\max}$ ja AUC vastavalt 1,5 korda ja 1,7 korda. Hemodialüüsiga või ilma lõppstaadiumis neeruhaiguse (*end-stage renal disease*, ESRD) mõju voklosporiini farmakokineetikale on teadmata (vt lõik 4.2).

Maksakahjustus

Spetsiaalses maksakahjustuste uuringus võrreldi voklosporiini süsteemset ekspositsiooni kerge või mõõduka maksakahjustusega patsientidel (vastavalt Child-Pugh A ja B) vs normaalse maksafunktsiooniga tervetel kontrollidel. Kerge ja mõõduka maksakahjustusega patsientidel suurenesid voklosporiini $C_{\max}$ ja AUC₀₋₄₈ vastavalt 1,5 korda ja ligikaudu 2 korda (vt lõik 4.2). Voklosporiini ei ole raske maksakahjustusega (Child-Pugh C) patsientidel hinnatud ja selle kasutamine nendel patsientidel ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

Vanus, sugu, rass ja kehakaal

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs, milles hinnati vanuse, soo, rassi ja kehakaalu mõju, ei näidanud kliiniliselt olulist mõju nende ühismuutujate osas voklosporiini ekspositsioonile.

Imetamine

Pärast voklosporiini ühekordset 23,7 mg annust imetavatele vabatahtlikele (vt lõik 4.6) eritus rinnapiima keskmiselt 0,00472 mg voklosporiini 48 tunni jooksul, millest 80% eritus 12 tunni jooksul. Andmed näitasid, et voklosporiini kontsentratsioonide suhe piimas ja ema veres oli vahemikus 0,42 kuni 0,95. Kui rinnapiima tarbiti 200 ml/kg ööpäevas, oli suurim suhteline annus imikule 1,4% ema kehakaalu järgi kohandatud annusest.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Järgmised kõrvaltoimed ei ilmnenud kliinilistes uuringutes, kuid tekkisid loomkatsetes raviannustele sarnaste annuste manustamisel loomadele ning need võivad olla kliinilisel kasutamisel olulised:

Korduvate annustega loomkatsed on näidanud gliioosi ja perivaskulaarsete infiltraatide neurohistoloogilisi leide rottide ajus ja seljaajus, kuid mitte koertel ega ahvidel. Neid leide ei täheldatud annuste puhul, mis on ligikaudu 0,3 korda suuremad voklosporiini maksimaalsest inimesele soovitatavast annusest (*maximum recommended human dose*, MRHD) 23,7 mg kaks korda ööpäevas ravimi ekspositsiooni (AUC) alusel.

39-nädalases suukaudses toksikoloogiauurings Jaava makaakidega esines pahaloolumulisi lümfoome annuses 150 mg/kg/ööpäevas (vastavalt isas- ja emasloomade puhul ligikaudu 4 ja 7 korda üle MRHD ravimi ekspositsiooni (AUC) põhjal). Selles annuses kogesid ahvid kõrget immunosupressiooni taset, mida näitas maksimaalne kaltsineuriini inhibeerimise tase ($E_{\max}$) üle 80%. Selle leiu puhul oli täheldatava kahjuliku toimeta annus (*no-observed-adverse-effect level*, NOAEL) 75 mg/kg/ööpäevas (isas- ja emasloomadel ligikaudu 4 korda suurem maksimaalsest inimesele soovitatavast annusest (MRHD) ravimi ekspositsiooni (AUC) alusel).

Tavapärastes genotoksilisuse uuringutes ei täheldatud voklosporiini mutageenset või genotoksilist toimet.

2-aastases hiire kantserogeensuse uuringus suukaudse voklosporiiniga täheldati pahaloolumulise lümfoomi esinemissageduse suurenemist suurimas testitud annuses (30 mg/kg/ööpäevas; ligikaudu 7,5 korda suurem inimesele maksimaalsest soovitatavast annusest (MRHD) ravimi ekspositsiooni (AUC)

põhjal). Seda tulemust peetakse voklosporiiniga seotud immunosupressiooni kõrval sekundaarseks. NOAEL oli 10 mg/kg/ööpäevas (ligikaudu 1-kordne maksimaalne inimesele soovitatav annus (MRHD) ravimi ekspositsiooni (AUC) alusel).

Rottide viljakuse uuringus, kus kasutati 50:50 segu voklosporiinist ja selle *cis*-isomeerist, täheldati isaste reproduktiivorganite, sealhulgas munandimanuse saba, munandimanuse, seemnepõiekest, eesnäärme ja munandite kaalu vähenemist annuse juures 25 mg/kg/ööpäevas. Nende leidude NOAEL oli 10 mg/kg/ööpäevas (ligikaudu 5-kordne maksimaalne inimesele soovitatav annus (MRHD) ravimi ekspositsiooni (AUC) alusel). Paaritumis- ja viljakusparameetrid, spermide liikuvus, arv ja tihedus, östraaltsükli arv 14 päeva jooksul ja keisrilõike parameetrid ei olnud mõjutatud. Eesnäärme ja munandite kaalu vähenemist täheldati ka 13- ja 26-nädalastes korduvtoksilisuse uuringutes suukaudse voklosporiini ja selle *cis*-isomeeri 50:50 seguga annustes 25 mg/kg/ööpäevas ja 10 mg/kg/ööpäevas või 18 ja 7 korda suuremas annuses kui maksimaalne inimesele soovitatav annus (MRHD) ravimi ekspositsiooni (AUC) alusel. Nende toimete NOAEL 26-nädalases korduvannustega uuringus oli 2,5 mg/kg/ööpäevas (ligikaudu 1-kordne maksimaalne inimesele soovitatav annus (MRHD) ravimi ekspositsiooni (AUC) alusel).

Embrüofetaalse arengu uuringud viidi läbi 50:50 seguga, mis sisaldas nii rottidel kui ka küülikutel voklosporiini ja selle *cis*-isomeeri, ning küülikutel voklosporiiniga. Embrüofetaalset toksilisust täheldati ainult annuste puhul, mis olid seotud emasloomale avalduva toksilisusega (rottidel ja küülikutel vastavalt ligikaudu 15 korda ja 1 kord suurem kui maksimaalne inimesele soovitatav annus (MRHD) ravimi ekspositsiooni (AUC) alusel). Emasloomale avaldunud toimed hõlmasid kehakaalu muutusi ja/või rinnanäärmete paistetust, lootele avaldunud toimed hõlmasid kehakaalu kerget vähenemist ja sellega seotud skeleti arengu muutusi. Uuringutes ei täheldatud väärarenguid. Rottide NOAEL oli 10 mg/kg/ööpäevas ja küülikutel 1 mg/kg/ööpäevas (rottidel ja küülikutel vastavalt ligikaudu 7- ja 0,01-kordne maksimaalne inimesele soovitatav annus (MRHD) ravimi ekspositsiooni (AUC) alusel).

Rottidel läbi viidud pre- ja postnataalse arengu uuringus täheldati emasloomale toksilist toimet annuses 25 mg/kg/ööpäevas voklosporiini ja selle *cis*-isomeeri 50:50 segu manustades (ligikaudu 17 korda suurem kui maksimaalne inimesele soovitatav annus (MRHD) ravimi ekspositsiooni (AUC) alusel), põhjustades poegimise edasilükkumist (düstookia), mis vähendas keskmist poegade arvu ja ellujäänud poegade arvu pesakonna kohta. Seda annust seostati emasloomale toksilise toimega, mis põhines kehakaalu tõusu vähenemisel. Kõrvaltoimeid emasloomadele või nende poegadele ei täheldatud annuste puhul, mis olid ligikaudu 3 korda suuremad kui maksimaalne inimesele soovitatav annus (MRHD) või väiksemad (põhinedes ravimi ekspositsioonil (AUC) emasloomale suukaudse NOAEL annusega 10 mg/kg/ööpäevas). Puudus toime isaste või emaste poegade käitumisele ja füüsilisele arengule või reproduktiivsusele. Toimeta annus sünnituse ja poegade elulemuse jaoks oli 10 mg/kg/ööpäevas.

Ravimist saadud radioaktiivsus jaotus rinnapiima kiiresti pärast [¹⁴C] -voklosporiini suukaudset manustamist imetavatele rottidele. Kui ravimit leidub loomapiimas, on tõenäoline, et seda leidub ka inimese piimas.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu

Etanool

E-vitamiin (E307) polüetüleenglükooltsuksinaat (tokofersolaan)

Polüsorbaat 40

Keskmise ahelaga triglütseriidid

Kapsli kest

Želatiin

Sorbitool
Glütseriin
Puhastatud vesi
Titaandioksiid (E171)
Punane raudoksiid (E172)
Kollane raudoksiid (E172)

Töötlemise abivahend
Sojaletsitiin

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Pehmekapslid on saadaval külmvormitud alumiiniumist blistrites, mis koosnevad omavahel termiliselt suletud lamineeritud pakke- ja kattematerjalidest. Iga blister sisaldab 18 pehmekapslit. Üks karp sisaldab 180 või 576 pehmekapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1678/001 (180 pehmekapslit)
EU/1/22/1678/002 (576 pehmekapslit)

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloe esmase väljastamise kuupäev: 15. september 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV(AD) TOOTJA(D)

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava(te) tootja(te) nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lupkynis 7,9 mg pehmekapslid
voklosporiin

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks pehmekapsel sisaldab 7,9 mg voklosporiini.

3. ABIAINED

Sisaldab alkoholi (etanooli), sorbitooli ja võib sisaldada vähesel määral sojaletsitiini.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Pehmekapsel
180 pehmekapslit
576 pehmekapslit

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE

Suukaudne
Neelake pehmekapslid tervena.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalblistris niiskuse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMIPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/22/1678/001 (180 pehmekapslit)
EU/1/22/1678/002 (576 pehmekapslit)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

lupkynis 7,9 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL BLISTER

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Lupkynis 7,9 mg kapsel
voclosporinum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Otsuka

3. KÕLBIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Lupkynis 7,9 mg pehmekapslid voklosporiin (*voclosporinum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Lupkynis ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Lupkynis'i võtmist
3. Kuidas Lupkynis'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Lupkynis'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Lupkynis ja milleks seda kasutatakse

Lupkynis sisaldab toimeainet voklosporiini. Seda kasutatakse luupusnefriidi (luupusest põhjustatud neerupõletik) raviks täiskasvanutel alates 18. eluaastast.

Lupkynis'i toimeaine kuulub ravimrühma nimega kaltsineuriini inhibiitorid, mida saab kasutada organismi immuunvastuse reguleerimiseks (immunosupressandid). Luupuse korral ründab immuunsüsteem (organismi loomulik kaitse) ekslikult teie enda keha, sealhulgas neerusid (luupusnefriit). Vähendades immuunsüsteemi reaktsiooni, vähendab ravim neerupõletikku ja leevendab selliseid sümptomeid nagu jalgade, pahklude või labajalgade turse, kõrge vererõhk, väsimus, ning samas parandab ka neerufunktsiooni.

2. Mida on vaja teada enne Lupkynis'i võtmist

Lupkynis'i ei tohi võtta

- kui olete voklosporiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te võtate teisi ravimeid, näiteks ketokonasooli tablette (kasutatakse Cushingi sündroomi raviks, kui organism toodab liiga palju kortisooli), itrakonasooli või klaritromütsiini (kasutatakse teatud seen- ja bakteriaalsete infektsioonide raviks).

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Lupkynis'i võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui midagi järgnevast kehtib teie kohta:

- kui teie neeruhaigus süveneb, võib osutuda vajalikuks muuta selle ravimi annust. Teie arst kontrollib regulaarselt teie neerutalitlust;
- kui teil on isoleeritud erütrotsütaarse aplaasia (*pure red cell aplasia*, PRCA) riskifaktorid – harv haigus, kus luuüdi ei tooda piisavalt punaseid vereliblesid. Sellised riskifaktorid on eelnev nakatumine parvoviirusesse B19 ning muu eelnev ravi, mis võib PRCA-d põhjustada;
- kui teil esineb või tekib kõrge vererõhk. Arst kontrollib teie vererõhku esimese kuu jooksul iga kahe nädala järel ja seejärel regulaarselt. Arst võib teile anda vererõhku alandavat ravimit või

- soovitada teil selle ravimi võtmise lõpetada;
- see ravim võib suurendada närvisüsteemi haigusseisundite tekkeriski, nagu peavalu, värisemine, nägemishäired, krambihood, segasusseisund või nõrkus ühes või mitmes jäsemes. Kui teil tekib mõni neist uutest sümptomitest või olemasolevate sümptomite halvenemine, võib teie arst kaaluda selle ravimi annuse vähendamist või ravi lõpetamist (vt lõik 4);
- kui te plaanite vaktsineerimist või olete vaktsineeritud viimase 30 päeva jooksul. See ravim võib mõjutada vaktsineerimisele tekkivat immuunvastust ning selle ravimiga ravimise ajal võib vaktsineerimise toime väheneda;
- ärge võtke seda ravimit, kui teil on varem esinenud äkilisi eluohtlikke allergilisi reaktsioone (anafülaktilised reaktsioonid) soja või maapähklite suhtes.

See ravim võib suurendada vere kaaliumisisaldust, mis võib olla tõsine ning vajada ravi. Arst kontrollib ravi ajal aeg-ajalt teie kaaliumi taset.

Seda ravimit pole tõsiste maksaprobleemidega inimestel uuritud ning seega ei ole nende patsientide jaoks soovitatav.

See ravim võib mõjutada teie südame elektrilist tegevust (QT pikenemine). See võib põhjustada tõsiseid südame rütmihäireid. Varased sümptomid on pearinglus ja minestamine.

Päikesekiirgus ja UV kiirgus

See ravim võib suurendada teatud tüüpi vähi, eriti nahavähi riski. Peate vältima päikesevalguse ning UV-kiirguse käes olemist, kandes asjakohaseid kaitserõivaid ning kasutades kõrge kaitsefaktoriga päikesekaitsekreemi.

Infektsioonid

See ravim võib suurendada infektsiooni tekkeriski, millest mõni võib olla tõsine või koguni surmav. Kui teil on infektsiooni märke nagu palavik, külmavärinad või kurguvalu, võtke ühendust oma arstiga. Arst otsustab, kas peate ravimi võtmise lõpetama (vt lõik 4).

Lapsed ja noorukid

Ärge võtke seda ravimit, kui te olete alla 18-aastane, sest seda ravimit ei ole selles vanuserühmas uuritud.

Eakad

See ravim ei ole soovitatav, kui te olete vanem kui 75-aastane, sest seda ravimit ei ole selles vanuserühmas uuritud.

Muud ravimid ja Lupkynis

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid.

Kindlasti teavitage oma arsti, kui te kasutate:

- seeninfektsiooni raviks kasutatavaid ravimeid, nagu itrakonasool ja flukonasool;
- ravimeid, mida kasutatakse Cushingi sündroomi raviks (kui organism toodab liiga palju kortisooli), näiteks ketokonasooli tabletid;
- kõrge vererõhu või südameprobleemide raviks kasutatavad ravimeid, nagu digoksiin, diltiaseem ja verapamiil;
- verehüüvete teket ennetavaid ravimeid, näiteks dabigatraaneteksilaat;
- epilepsia raviks kasutatavaid ravimeid, nagu karbamasepiin ja fenobarbitaal;
- taimseid preparaate, mis sisaldavad naistepuna, mida kasutatakse kerge depressiooni raviks;
- ravimeid hooajalise allergilise riniidiga seotud sümptomite leevendamiseks, näiteks feksofenadiin;
- antibiootikume, mida kasutatakse bakteriaalsete infektsioonide raviks, nagu rifampitsiin, klaritromütsiin ja erütromütsiin;
- kolesterooli langetavaid ravimeid, nagu simvastatiin, atorvastatiin, rosuvastatiin ja pravastatiin;
- HIV-infektsioonide raviks kasutatavaid ravimeid, näiteks retroviirusevastane efavirens.

Lupkynis koos toidu ja joogiga

Seda ravimit võib võtta koos toiduga või ilma. Vältige selle ravimi kasutamise ajal greibi söömist ja greibimahla joomist, sest need võivad mõjutada ravimi toimet.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga.

Seda ravimit ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja viljakas eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Informeerige oma arsti, kui te imetate. See ravim võib erituda rinnapiima ja ei ole teada, kas see ravim võib teie last mõjutada. Arst arutab teiega, kas lõpetada imetamise ajal ravi selle ravimiga või lõpetada imetamine.

Andmed selle ravimi toime kohta inimese viljakusele puuduvad.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Eeldatavalt ei mõjuta Lupkynis teie autojuhtimise ja masinatega töötamise võimet.

Lupkynis sisaldab alkoholi

Ravim sisaldab 21,6 mg alkoholi (etanool) ühes kapslis. Alkoholi sisaldus kolmes Lupkynis'i kapslis on 64,8 mg, väiksem kui 2 ml õlles või 1 ml veinis. Väike kogus alkoholi selles ravimis ei oma märkimisväärsel toimet.

Lupkynis sisaldab sorbitooli

Ravim sisaldab 28,7 mg sorbitooli ühes kapslis.

Lupkynis võib sisaldada sojaletsitiini

See ravim võib sisaldada vähesel määral sojaletsitiini. Kui teil tekivad anafülaktilised reaktsioonid sojale või maapähklile, ei tohi te seda ravimit kasutada.

3. Kuidas Lupkynis'i võtta

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Lupkynis'i soovitatav annus on kolm kapslit kaks korda ööpäevas suu kaudu.

Kapslid tuleb tervelt alla neelata ja neid võib võtta koos toiduga või ilma.

Võtke ööpäevased annused iga päev ligikaudu samal kellaajal, vähemalt 8-tunnise vahega ja parim oleks 12-tunnine vahe (näiteks hommikul kell 8 ja õhtul kell 8).

Seda ravimit tuleb kasutada kombinatsioonis teise immunosupressiivse ravimiga, mükofenolaatmofetiiliga.

Kui te võtate Lupkynis'i rohkem kui ette nähtud

Kui te olete kogemata võtnud liiga palju kapsleid, pöörduge viivitamatult oma arsti poole või lähima haigla erakorralise meditsiini osakonda. Üleannustamise sümptomiteks võivad olla kiired südamelöögid ja treemorid (kontrollimatu vappumine või värisemine ühes või mitmes kehaosas).

Kui te unustate Lupkynis'i võtta

Kui annus jääb vahele, võtke see niipea kui võimalik ja 4 tunni jooksul pärast vahelejäanud annust. Kui ravimi tavapärasest võtmisest on möödunud rohkem kui 4 tundi, jätke see annus vahele ja võtke

järgmine tavaline annus tavalisel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Lupkynis'i võtmise

Ärge lõpetage selle ravimi võtmist, kui arst ei ole teile sellekohaseid juhiseid andnud.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Ravimi võtmisel võivad tekkida järgmised kõrvaltoimed:

Tõsised kõrvaltoimed

Nende tekkimisel pöörduge viivitamatult arsti poole, sest arst võib soovitada teil selle ravimi võtmise lõpetada või annust vähendada.

Väga sage (võivad esineda enam kui ühel inimesel 10-st)

- Infektsiooni sümptomid (nt palavik, valud kehas, väsimustunne, köha või aevastamine, iiveldus, oksendamine või kõhulahtisus)

Sage (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st)

- Äsja tekkinud närvi- või ajuhäirete sümptomid, nt krambihood

Muud kõrvaltoimed

Väga sage (võivad esineda enam kui ühel inimesel 10-st)

- Ülemiste hingamisteede infektsioon
- Punaste vereliblede arvu vähenemine, mis võib muuta naha kahvatuks ja põhjustada nõrkust või hingeldust (aneemia)
- Peavalu
- Kõrgenenud vererõhk
- Köha
- Kõhulahtisus
- Kõhuvalu
- Muutused neerufunktsioonis, mis võivad vähendada uriini teket ja põhjustada jalgade paistetust.

Sage (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st)

- Palavik, köha, raske või valulik hingamine, vilistav hingamine, rindkerevalu hingamisel (võimalikud kopsupõletiku sümptomid)
- Infektsioonid, mis võivad olla kas bakteriaalsed, nt kuseteede infektsioonid, või viiruslikud, nt vöötohatis
- Mao ja soolte põletik
- Gripp
- Kaaliumi taseme tõusu ilmnemine vereanalüüsides
- Vähenenud söögiisu
- Värinad
- Haiglane tunne
- Ebanormaalne igemete turse, verejooks ja/või põletik
- Suuhaavandid
- Seedehäired
- Juuste väljalangemine
- Liigne ja/või ebanormaalne karvakasv mis tahes kehaosas

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- Ülitundlikkus

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Lupkynis'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast „EXP“.

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida originaalpakendis niiskuse eest kaitstult.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Lupkynis sisaldab

- Toimeaine on voklosporiin. Üks Lupkynis'i pehmekapsel sisaldab 7,9 mg voklosporiini.
- Teised koostisained on:

Kapsli sisu: etanool, E-vitamiin (E307) polüetüleenglükoolsuksinaat (tokofersolaan), polüsorbaat 40 ja keskmise ahelaga triglütseriidid

Kapsli kest: želatiin, sorbitool, glütseriin, puhastatud vesi, titaandioksiid (E171), punane raudoksiid (E172) ja kollane raudoksiid (E172).

Töötlamise abivahend: sojaletsitiin

Kuidas Lupkynis välja näeb ja pakendi sisu

Lupkynis 7,9 mg roosad/oranžid pehmekapslid mõõtmetega ligikaudu 13 mm × 6 mm, pakendatud blistritesse. Iga blister sisaldab 18 pehmekapslit. Üks karp sisaldab 180 või 576 pehmekapslit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

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

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

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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

IV LISA
TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILOA (MÜÜGILUBADE) TINGIMUSTE
MUUTMISE ALUSED

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet voklosporiini perioodiliste ohutusaruannete kohta, on ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslikud järeldused järgmised.

Pidades silmas kliinilisest uuringust ja turuletulekujärgsetest teatistest ülitundlikkuse kohta saadaval olevaid andmeid, sealhulgas 10 juhul lähedase ajalise seosega, 6 juhul kõrvaltoime kadumist ravimi kasutamise lõpetamisel ja 2 juhul kõrvaltoime uuesti tekkimist ravimi kasutamise uuesti alustamisel, peab ravimiohutuse riskihindamise komitee voklosporiini põhjuslikku seost ülitundlikkusega vähemalt piisavalt võimalikuks.

Võttes arvesse kliinilisest uuringust ja turuletulekujärgsetest teatistest kopsupõletiku kohta saadaval olevaid andmeid, sealhulgas 24 juhul lähedase ajalise seosega, ja pidades silmas tõenäolist toimemehhanismi, peab ravimiohutuse riskihindamise komitee voklosporiini põhjuslikku seost kopsupõletikuga vähemalt piisavalt võimalikuks.

Pidades silmas kliinilisest uuringust ja turuletulekujärgsetest teatistest suu haavandite kohta saadaval olevaid andmeid, sealhulgas 11 juhul lähedase ajalise seosega, peab ravimiohutuse riskihindamise komitee voklosporiini põhjuslikku seost suu haavanditega vähemalt piisavalt võimalikuks.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et voklosporiini sisaldavate ravimite ravimiteabes tuleb teha sellekohased muudatused.

Olles läbi vaadanud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusi, nõustub inimravimite komitee ravimiohutuse riskihindamise komitee üldiste järeldustega ja soovitusi alustega.

Müügiloo (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Voklosporiini kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamusel, et voklosporiini sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski tasakaal ei muutu, kui ravimiteabes tehakse väljapakutud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloo (müügilubade) tingimusi.