

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lupkynis 7,9 mg pehmeät kapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi pehmeä kapseli sisältää 7,9 mg voklosporiinia (voclosporin).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi pehmeä kapseli sisältää 21,6 mg etanolia ja 28,7 mg sorbitolia.
Lupkynis saattaa sisältää soijalesitiinin jäämiä, ks. kohta 4.4.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kapseli, pehmeä (kapseli)

Vaaleanpunaiset/oranssit, soikeat, pehmeät kapselit, joiden koko on noin 13 mm × 6 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Lupkynis on tarkoitettu aikuispotilaiden aktiivisen luokan III, IV tai V (myös sekamuotoisen, luokan III/V tai IV/V) SLE-nefriitin hoitoon yhdistelmänä mykofenolaattimofetiilin kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

SLE -nefriitin diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen lääkärin on aloitettava Lupkynis-hoito ja valvottava sen toteuttamista.

Annostus

Suosittelun annos on 23,7 mg (kolme 7,9 mg:n pehmeää kapselia) kahdesti vuorokaudessa.

Lupkynis-annokset on suositeltavaa ottaa samaan aikaan vuorokaudesta siten, että annosten väli on mahdollisimman lähellä 12 tuntia. Annosten minimiväli on 8 tuntia. Unohtunut annos on otettava mahdollisimman pian 4 tunnin kuluessa unohtumisesta. Jos 4 tuntia ylittyy, on odotettava seuraavaan tavanomaisen lääkkeenottoaikataulun mukaiseen annokseen. Seuraavaa annosta ei pidä ottaa kaksinkertaisena.

Lupkynis-valmistetta on käytettävä yhdessä mykofenolaattimofetiilin kanssa.

Lääkärin on arvioitava hoidon teho vähintään 24 viikon jälkeen ja punnittava asianmukaisesti hoidon jatkamisen riskit ja hyödyt.

Annoksen muuttaminen eGFR:n perusteella

Ennen voklosporiinihoidon aloittamista on suositeltavaa määrittää lähtötilanteen glomerulusten

laskennallinen suodatusnopeus (eGFR), minkä jälkeen arvoa seurataan kahden viikon välein ensimmäisenä hoitokuukautena ja sen jälkeen neljän viikon välein.

Annoksen muuttaminen on tarpeen potilaille, joiden eGFR on vahvistetusti (kaksi peräkkäistä arviota 48 tunnin sisällä) laskenut alle 60 ml/min/1,73 m². Jos eGFR pysyy tasolla ≥ 60 ml/min/1,7 m², annosta ei tarvitse muuttaa (ks. taulukko 1).

Taulukko 1: Suositellut eGFR-arvoon perustuvat annosmuutokset

Vahvistettu eGFR:n lasku lähtötilanteesta ¹	Suositus
≥ 30 %:n lasku	Lopeta voklosporiinin anto. eGFR:n korjaututtua aloita hoito uudelleen 7,9 mg:lla (1 kapselilla) kahdesti vuorokaudessa ja suurena annosta potilaan sietokyvyn mukaan munuaistoiminnan perusteella.
> 20 %:n – < 30 %:n lasku	Pienennä voklosporiiniannosta 7,9 mg:lla (1 kapselilla) kahdesti vuorokaudessa. Arvioi tilanne uudelleen kahden viikon kuluessa; jos eGFR:n lasku ei ole korjautunut, pienennä annosta jälleen 7,9 mg:lla (1 kapselilla) kahdesti vuorokaudessa.
≤ 20 %:n lasku	Jatka nykyisellä annoksella ja seuraa.

¹ Jos eGFR pysyy tasolla ≥ 60 ml/min/1,7 m², annosta ei tarvitse muuttaa.

Jos potilaan annosta on pienennettävä, eGFR on suositeltavaa arvioida uudelleen kahden viikon kuluessa annoksen pienentämisestä. Potilaille, joiden annosta on pienennetty eGFR:n laskun vuoksi, on harkittava annoksen suurentamista 7,9 mg:lla kahdesti vuorokaudessa jokaista arviointia kohden, jossa eGFR on ≥ 80 % lähtötilanteen arvosta. Aloitusannosta ei saa kuitenkaan ylittää.

Samanaikainen anto kohtalaisten CYP3A4:n estäjien kanssa

Jos Lupkynis-valmistetta annetaan samanaikaisesti kohtalaisten sytokromi P450 (CYP)3A4:n estäjien kanssa (esim. verapamiili, flukonatsoli, diltiatseemi), vuorokausiannos on pienennettävä 15,8 mg:aan aamulla ja 7,9 mg:aan illalla (ks. kohta 4.5).

Maksan vajaatoiminta

Potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh-luokka A tai B), suositeltu aloitusannos on 15,8 mg kahdesti vuorokaudessa. Voklosporiinin vaikutusta ei ole arvioitu vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka C) sairastavilla potilailla, eikä voklosporiinia suositella tälle potilasryhmälle (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaistoiminnan huolellinen seuranta on suositeltavaa (ks. taulukko 1 ja kohta 4.4). Lupkynis-valmisteen käytöstä potilaille, joiden lähtötilanteen eGFR on $30 - < 45$ ml/min/1,73 m², on vain vähän tietoja. Lupkynis-valmisteen käyttöä näille potilaille suositellaan vain siinä tapauksessa, että hyödyt ovat riskejä suuremmat, ja tällöin aloitusannos on 23,7 mg kahdesti vuorokaudessa.

Lupkynis-valmistetta ei ole tutkittu vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) sairastavilla potilailla, eikä käyttöä tällaisille potilaille suositella, elleivät hyödyt ole riskejä suuremmat. Jos sitä käytetään, suositeltu aloitusannos on 15,8 mg kahdesti vuorokaudessa (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät potilaat

SLE-nefriittiä sairastavista yli 65-vuotiaista potilaista on vain vähän tietoja, eikä yli 75-vuotiaista potilaista ole lainkaan tietoja saatavilla. Lupkynis-valmistetta ei suositella yli 75-vuotiaille potilaille (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Lupkynis-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 5–18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla. Ei ole asianmukaista käyttää Lupkynis-valmistetta alle 5 vuoden ikäisille lapsille SLE-nefriitin hoitoon.

Antotapa

Suun kautta.

Pehmeät kapselit on nieltävä kokonaisina, ja ne voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Lupkynis-valmisteen ottamista greipin tai greippimehun kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Voklosporiinin samanaikainen käyttö voimakkaiden CYP3A4:n estäjien kanssa (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, klaritromysiini) (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Lymfoomat ja muut maligniteetit

Immunosuppressantit lisäävät lymfoomien ja muiden maligniteettien muodostumisen riskiä, etenkin ihossa. On suositeltavaa, että potilaita neuvotaan välttämään tai rajoittamaan suojaamatonta altistumista auringolle tai UV-valolle.

Vakavat infektiot

Immunosuppressantit, myös voklosporiini, saattavat lisätä bakteeri-, virus-, sieni- ja alkueläininfektioiden riskiä ja myös mahdollisesti vakavien tai kuolemaan johtavien opportunististen infektioiden riskiä (ks. kohta 4.8). Potilaita on seurattava huolellisesti infektioiden varalta voklosporiinihoidon aikana. Infektion ilmaantuessa voklosporiinihoidon jatkamisen hyödyt ja riskit on arvioitava.

Munuaistoksisuus

Kuten muidenkin kalsineuriinin estäjien käytön yhteydessä, voklosporiinihoitoa saavilla potilailla on havaittu haittavaikutuksina munuaistoiminnan akuuttia heikentymistä tai eGFR:n laskua. Hemodynaamista eGFR:n laskua on havaittu voklosporiinihoidon ensimmäisten neljän viikon aikana (ks. kohta 4.8). Lasku on korjattavissa annosmuutoksilla. Säännöllinen eGFR:n seuranta on suositeltavaa (ks. kohta 4.2).

Punasoluaplasia

Potilailla, jotka ovat saaneet hoitoa eräällä toisella kalsineuriinin estäjällä, on raportoitu punasoluaplasiatapauksia. Kaikilla näillä potilailla oli punasoluaplasian riskitekijöitä, kuten parvovirus B19 -infektio, jokin perussairaus tai punasoluaplasiaan yhdistettyjä muita samanaikaisia hoitoja. Mekanismia, jolla kalsineuriinin estäjät aiheuttavat punasoluaplasian, ei tunneta. Jos potilaalla todetaan punasoluaplasia, Lupkynis-hoidon lopettamista on harkittava.

Hyperkalemia

Kalsineuriinin estäjien, myös voklosporiinin, käytössä on raportoitu hyperkalemiaa, joka saattaa olla vakavaa ja vaatia hoitoa (ks. kohta 4.8). Samanaikainen käyttö hyperkalemiaan yhdistettyjen lääkevalmisteiden kanssa (esim. kaliumia säästävät diureetit, angiotensiinikonvertaasin [ACE:n] estäjät, angiotensiinireseptorin salpaajat) saattaa lisätä hyperkalemian riskiä. Potilaiden seerumin kaliumpitoisuuden säännöllinen seuranta on suositeltavaa hoidon aikana.

Hypertensio

Voklosporiini voi aiheuttaa tai pahentaa systeemistä hypertensiota (ks. kohta 4.8). Verenpainetta on seurattava kahden viikon välein voklosporiinihoidon ensimmäisenä kuukautena ja sen jälkeen kliinisen tarpeen mukaan. Jos verenpaine kohoaa kliinisesti merkittävästi, on noudatettava taulukon 2 suosituksia.

Taulukko 2: Suositukset hypertension hallintaan

Verenpaine	Suositus
Systolinen paine > 130 ja ≤ 165 mmHg ja diastolinen paine > 80 ja ≤ 105 mmHg	Hypertensiolääkitys voidaan aloittaa tai sen annostusta muuttaa
Verenpaine > 165/105 mmHg, johon liittyy hypertension oireita	Lopeta voklosporiinin anto ja aloita hypertensiolääkitys tai muuta sen annostusta

QT-ajan pidentyminen

Voklosporiinin samanaikainen käyttö muiden lääkevalmisteiden kanssa, joiden tiedetään pidentävän QTc-aikaa, saattaa aiheuttaa kliinisesti merkittävää QT-ajan pidentymistä. Tiedetyt tilanteet saattavat lisätä kääntyvien kärkeen takykardian ja/tai äkkikuoleman riskiä QTc-aikaa pidentävien lääkevalmisteiden käytön yhteydessä; tällaisia ovat esimerkiksi bradykardia, hypokalemia tai hypomagnesemia, muiden QTc-aikaa pidentävien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö ja synnynnäinen QT-ajan pidentyminen.

Neurotoksisuus

Immunosuppressiiviseen hoitoon, myös voklosporiiniin, liittyy lisääntynyt neurotoksisuuden riski (ks. kohta 4.8). Potilaita on seurattava uusien tai pahenevien neurologisten oireiden varalta. Niitä ovat muun muassa kouristuskouristukset, vapina tai posterioriseen reversiibeliin enkefalopatiaoireyhtymään (PRES) viittaavat merkit ja oireet. Jos tällaisia ilmenee, on harkittava voklosporiinin annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista.

Maksan vajaatoiminta

Voklosporiinia ei ole tutkittu vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (Child-Pugh-luokka C), eikä sen käyttöä siksi suositella tässä potilasryhmässä.

Rokotteet

Immunosuppressantit saattavat heikentää immuunivastetta rokotteille. Voklosporiinihoidon aikana annettujen rokotteiden teho saattaa olla tavallista heikompi. Elävien, heikennettyjä taudinaiheuttajia sisältävien rokotteiden käyttöä on vältettävä.

Samanaikainen käyttö muiden lääkevalmisteiden kanssa

Voklosporiinin samanaikaista antoa kohtalaisten tai voimakkaiden CYP3A4:n indusojien kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

Voklosporiinin turvallisuutta ja tehoa yhteiskäytössä syklofosfamidin kanssa ei ole varmistettu.

Apuaineet

Etanoli

Tämä lääkevalmiste sisältää 21,6 mg alkoholia (etanolia) per pehmeä kapseli. Näin ollen 23,7 mg:n annos Lupkynis-valmistetta sisältää 64,8 mg etanolia. Alkoholimäärä 23,7 mg:ssa tätä lääkevalmistetta vastaa alle 2 ml:aa olutta tai 1 ml:aa viiniä. Tämän lääkevalmisteen sisältämä pieni määrä alkoholia ei

aiheuta havaittavia vaikutuksia.

Sorbitoli

Tämä lääkevalmiste sisältää 28,7 mg sorbitolia per pehmeä kapseli. Sorbitolia (tai fruktoosia) sisältävien muiden valmisteiden samanaikaisen annon sekä ravinnosta saatavan sorbitolin (tai fruktoosin) additiivinen vaikutus on huomioitava. Suun kautta otettavien lääkevalmisteiden sorbitoli saattaa vaikuttaa muiden suun kautta otettavien lääkkeiden biologiseen hyötyosuuteen.

Soijalesitiini (mahdolliset jäämät valmistusprosessista)

Tämä lääkevalmiste saattaa sisältää soijalesitiinin jäämiä. Potilaat, jotka ovat saaneet anafylaktisen reaktion soijasta tai maapähkinästä, eivät saa käyttää tätä lääkevalmistetta.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Voklosporiini metaboloituu CYP3A4:n välityksellä, ja se on P-glykoproteiinin (P-gp:n) sekä orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidi (OATP)1B1:n ja OATP1B3:n estäjä.

Muiden lääkevalmisteiden mahdolliset vaikutukset voklosporiinialtistukseen

Voklosporiini metaboloituu CYP3A4:n välityksellä. Samanaikainen käyttö sellaisten lääkevalmisteiden tai kasvirohdosvalmisteiden kanssa, joiden tiedetään estävän tai indusoivan CYP3A4:ää, saattaa vaikuttaa voklosporiinin metaboliaan ja siten suurentaa tai pienentää voklosporiinin pitoisuutta veressä.

CYP3A4:n estäjät

Voklosporiinialtistus oli 18,6-kertainen, kun sitä annettiin samanaikaisesti voimakkaan CYP3A4:n estäjän ketokonatsolin kanssa, verrattuna siihen, kun voklosporiinia annettiin yksinään. Voklosporiinin samanaikainen anto voimakkaiden CYP3A4:n estäjien kanssa (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, klaritromysiini) on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Voklosporiinialtistus oli 2,71-kertainen, kun sitä annettiin samanaikaisesti kohtalaisen CYP3A4:n estäjän verapamiilin kanssa, verrattuna siihen, kun voklosporiinia annettiin yksinään. Jos voklosporiinia annetaan samanaikaisesti kohtalaisten CYP3A4:n estäjien kanssa (esim. verapamiili, flukonatsoli, erytromysiini, diltiatseemi, griippi ja greippimehu), annos on pienennettävä 15,8 mg:aan aamulla ja 7,9 mg:aan illalla (ks. kohta 4.2).

Heikot CYP3A4:n estäjät saattavat lisätä voklosporiinialtistusta, mutta *in vivo* -tutkimuksia ei ole tehty. Voklosporiiniansiannosta ei tarvitse muuttaa, jos sitä annetaan samanaikaisesti heikkojen CYP3A4:n estäjien kanssa, mutta eGFR:n lisäseuranta on suositeltavaa, kun hoito heikolla CYP3A4:n estäjällä aloitetaan.

CYP3A4:n indusoiijat

Voklosporiinialtistus oli 87 % vähäisempi ja voklosporiinin huippupitoisuus (C_{max}) 68 % pienempi, kun sitä annettiin samanaikaisesti voimakkaan CYP3A4:n indusoijan rifampisiinin kanssa (600 mg kerran vuorokaudessa 10 peräkkäisen päivän ajan), verrattuna siihen, kun voklosporiinia annettiin yksinään. Myös useiden samanaikaisesti annettujen kohtalaisen CYP3A4:n indusoijan annosten odotetaan vähentävän voklosporiinialtistusta kliinisesti merkittävällä tavalla.

Voimakkaiden ja kohtalaisten CYP3A4:n indusoijien (esim. karbamatsepiini, fenobarbitaali, rifampisiini, mäkikuisma, efavirentsi) samanaikaista antoa voklosporiinin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4). Heikot CYP3A4:n indusoijat saattavat myös pienentää altistusta ja mahdollisesti heikentää voklosporiinin vaikutusta, mutta tämän kliinistä merkitystä ei tunneta.

Voklosporiinin mahdolliset vaikutukset muille lääkevalmisteille altistukseen

P-gp:n substraatit

Voklosporiini on P-glykoproteiinin (P-gp:n) estäjä. Voklosporiinin samanaikainen anto useiden

digoksiiniannosten kanssa suurensi digoksiinin $C_{\max}$ -arvoa 1,51-kertaisesti ja käyrän alle jäävää pinta-alaa (AUC) 1,25-kertaisesti. Varovaisuutta on noudatettava, jos voklosporiinia annetaan samanaikaisesti herkkien P-gp:n substraattien kanssa, etenkin sellaisten, jotka ovat terapeuttiselta indeksiltään kapeita (esim. digoksiini, dabigatranieteksilaatti, feksofenadiini), ja potilaita on tällöin seurattava asianmukaisesti kunkin valmisteen valmistetietojen mukaan.

OATP1B1:n ja OATP1B3:n substraatit

Voklosporiini on kuljettajaproteiinien OATP1B1 ja OATP1B3 estäjä. Eräässä kliinisessä tutkimuksessa simvastatiinin 40 mg:n kerta-annoksen samanaikainen anto kahdesti vuorokaudessa annettujen 23,7 mg:n voklosporiiniannosten kanssa suurensi aktiivisen metaboliitin simvastatiinihapon (joka on herkkä OATP1B1:n ja OATP1B3:n substraatti) $C_{\max}$ -arvoa 3,1-kertaisesti ja AUC-arvoa 1,8-kertaisesti. Samassa tutkimuksessa altistus kanta-aine simvastatiinille (joka on myös rintasyöpäresistenssiproteiinin [BCRP] substraatti) ei muuttunut AUC-arvon osalta, mutta $C_{\max}$ -arvo suureni 1,6-kertaisesti, mikä voi mahdollisesti johtua suoliston BCRP:n ja voklosporiinin välisestä yhteisvaikutuksesta. Potilaita on seurattava haittavaikutusten, kuten myopatian ja rhabdomyolyyisin, varalta, kun OATP1B1:n ja OATP1B3:n substraatteja (esim. simvastatiini, atorvastatiini, pravastatiini, rosuvastatiini) käytetään samanaikaisesti voklosporiinin kanssa.

BCRP:n substraatit

Voklosporiini estää BCRP:tä *in vitro*. Kliinisesti oleellista suoliston BCRP:n estoa ei voida poissulkea, ja voklosporiini saattaa suurentaa näiden substraattien pitoisuutta *in vivo*. BCRP:n substraattien käyttöä on seurattava samanaikaisessa käytössä voklosporiinin kanssa, sillä pienetkin pitoisuuden muutokset saattavat aiheuttaa vakavaa toksisuutta (esim. rosuvastatiini).

Mykofenolaattimofetiili

Voklosporiinin samanaikainen anto mykofenolaattimofetiilin kanssa ei vaikuttanut kliinisesti merkittäväällä tavalla mykofenolihapon pitoisuuteen veressä.

CYP3A4:n substraatit

Useiden voklosporiiniannosten (0,4 mg/kg kahdesti vuorokaudessa) antaminen suun kautta ei vaikuttanut kliinisesti merkittävästi herkän CYP3A4:n substraatin midatsolaamin farmakokinetiikkaan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja (alle 300 raskaudesta) voklosporiinin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Lupkynis-valmisteen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Imetys

12 imettävällä tutkittavalla tehdyssä tutkimuksessa suurin arvioitu täysimetetyn vauvan saama voklosporiiniannos oli 1,4 % painon mukaan korjatusta äidin annoksesta (ks. kohta 5.2).

Voklosporiinin vaikutuksia imetettävään vauvaan ei tunneta.

On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Lupkynis-hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Ei ole olemassa tietoja voklosporiinin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen. Eläinkokeissa havaittiin voklosporiiniin liittyviä muutoksia urosten sukupuolielimissä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Lupkynis-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset voklosporiinin käytössä ovat pienentynyt eGFR (26,2 %) ja hypertensio (19,1 %).

Yleisimmin ilmoitetut vakavat haittavaikutukset voklosporiinin käytöstä olivat infektiot (10,1 %), akuutti munuaisvaurio (3 %) ja hypertensio (1,9 %).

Voklosporiinihoidon ensimmäisten neljän viikon aikana esiintyy yleisesti hemodynaamista eGFR:n laskua, joka tasaantuu sen jälkeen, vaikka hoitoa jatkettaisiin (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutusten taulukkomuotoinen luettelo

Taulukossa 3 on yhteenveto haittavaikutuksista SLE-nefriittia sairastavilla potilailla, jotka saivat voklosporiinia suositellulla annoksella kahdessa lumekontrolloidussa tutkimuksessa, joissa hoidon mediaanikesto oli 1 vuosi, ja/tai markkinoille saattamisen jälkeisessä käytössä.

Kaikki haittavaikutukset on lueteltu elinjärjestelmäluokan ja seuraavan yleisyysluokituksen mukaan: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), erittäin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 3: Haittavaikutukset

Elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Tuntematon
Infektiot	Ylähengitystieinfektio ¹	Pneumonia Influenssa Vyöruusu Maha-suolitulehdus Virtsatieinfektio	
Veri ja imukudos	Anemia		
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Hyperkalemia Heikentynyt ruokahalu	
Hermosto	Päänsärky	Kouristuskohaus Vapina	
Verisuonisto	Hypertensio ²		
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yskä		
Ruoansulatuselimistö	Ripuli Vatsakipu ³	Pahoinvointi Ienhyperplasia ⁴ Dyspepsia Suun haavauma	
Iho ja ihonalainen kudos		Alopesia Hypertrikoosi ⁵	
Munuaiset ja virtsatie	Pienentynyt glomerulusten suodatusnopeus ^{6, 7}	Akuutti munuaissairaus ⁶ Akuutti munuaisvaurio ⁶	

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Uupumus	
---	--	---------	--

- ¹ Sisältää seuraavat Preferred Term (PT) -termit: ylähengitysteiden virusinfektio ja ylähengitysteiden bakteeri-infektio
- ² Sisältää seuraavat PT-termit: kohonnut verenpaine, kohonnut diastolinen verenpaine, diastolinen hypertensio
- ³ Sisältää seuraavat PT-termit: ylävatsakipu, epämiellyttävät tuntemukset vatsassa
- ⁴ Sisältää seuraavat PT-termit: ientulehdus, ienverenvuoto, ien hypertrofia, ienturvotus
- ⁵ Sisältää seuraavat PT-termit: hypertrikoosi, hirsutismi
- ⁶ Sisältää seuraavan PT-termin: munuaisten vajaatoiminta
- ⁷ Sisältää seuraavan PT-termin: kohonnut veren kreatiniinipitoisuus

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Infektiot

Infektioiden kokonaisilmaantuvuus oli 62,2 % voklosporiinia saavilla potilailla ja 54,9 % lumelääkettä saavilla potilailla. Infektioita, joita esiintyi vähintään 5 %:lla voklosporiinia saaneista potilaista ja joiden esiintyvyys oli vähintään 1 % suurempi kuin lumelääkettä saavilla potilailla, olivat virtsatieinfektio, ylähengitysteiden virusinfektio, vyöruusu ja maha-suolitulehdus. Vakavia infektioita esiintyi 10,1 %:lla voklosporiinia saaneista ja 10,2 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Yleisimmät niistä olivat keuhkokuume (voklosporiini 4,1 %, lumelääke 3,8 %), maha-suolitulehdus (voklosporiini 1,5 %, lumelääke 0,4 %) ja virtsatieinfektio (voklosporiini 1,1 %, lumelääke 0,4 %). Vakavia opportunistisia infektioita esiintyi 1,1 %:lla voklosporiinia saaneista potilaista ja 0,8 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Kuolemaan johtaneita infektioita esiintyi 0,7 %:lla voklosporiinia saaneista potilaista ja 0,8 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista (ks. kohta 4.4).

Munuaistoksisuus

Munuaistoksisuuteen viittaavia haittavaikutuksia, joiden esiintyvyys oli ≥ 1 % suurempi voklosporiinia saavilla potilailla kuin lumelääkettä saavilla potilailla, olivat pienentynyt eGFR (26,2 % vs. 9,4 %), munuaisten vajaatoiminta (5,6 % vs. 2,6 %), akuutti munuaisvaurio (3,4 % vs. 0,8 %) ja hyperkalemia (1,9 % vs. 0,8 %). Vakavia haittavaikutuksia raportoitiin 5,2 %:lla voklosporiinia saaneista potilaista ja 3,4 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Yleisimmät haittavaikutukset, jotka johtivat annoksen muutokseen (annoksen pienentämiseen tai hoidon tilapäiseen keskeyttämiseen), olivat pienentynyt eGFR (voklosporiini 23,6 %, lumelääke 6,8 %), munuaisten vajaatoiminta (voklosporiini 3,0 %, lumelääke 0,8 %) ja akuutti munuaisvaurio (voklosporiini 0,7 %, lumelääke 0 %). Yleisimmät haittavaikutukset, jotka johtivat lääkevalmisteen käytön pysyvään lopettamiseen, olivat eGFR:n lasku (voklosporiini 3,7 %, lumelääke 1,9 %) ja munuaisten vajaatoiminta (voklosporiini 1,9 %, lumelääke 1,5 %). Mediaaniaika eGFR:n laskun korjautumiseen, kun eGFR:n lasku oli ≥ 20 %, oli 49 päivää voklosporiinihoitoa saavilla potilailla. Kun eGFR:n lasku oli ≥ 30 %, mediaaniaika korjautumiseen oli 102 päivää voklosporiinia saavilla potilailla.

Hypertensio

Hypertensiota ilmoitettiin 19,1 %:lla voklosporiinia saaneista potilaista ja 8,6 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Hypertension ilmaantuvuus oli suurimmillaan voklosporiinihoidon ensimmäisen 4 viikon aikana, minkä jälkeen se väheni. Hypertensio oli vaikeaa 1,1 %:lla voklosporiinia saaneista potilaista ja 0,8 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Vakavaa hypertensiota esiintyi 1,9 %:lla voklosporiinia saaneista potilaista ja 0,4 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.

Pitkäaikainen altistus (enintään 36 kuukautta)

Jatkohoidon (kuukaudet 12–36) aikana esiintyneet haittavaikutukset olivat yhdenmukaisia ensimmäisen hoitovuoden aikana esiintyneiden haittavaikutusten kanssa, mutta useimpien tapahtumien ilmaantuvuus oli pienempi kuin ensimmäisenä hoitovuoden aikana. Infektioiden kokonaisilmaantuvuus oli 49,1 % voklosporiinia saavilla potilailla ja 43,0 % lumelääkettä saavilla potilailla. Infektioita, joita esiintyi vähintään 5 %:lla voklosporiinia saaneista potilaista ja joiden esiintyvyys oli vähintään 1 % suurempi kuin lumelääkettä saavilla potilailla, olivat virtsatieinfektio, ylähengitystieinfektio, ylähengitysteiden virusinfektio ja maha-suolitulehdus. Vakavia infektioita

esiintyi 6,9 %:lla voklosporiinia saaneista ja 8,0 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Yleisimmät niistä olivat koronavirusinfektio (voklosporiini 1,7 %, lumelääke 5,0 %) ja viruksen aiheuttama keuhkokuume (voklosporiini 1,7 %, lumelääke 0 %). Munuaistoksisuuteen viittaavia haittavaikutuksia, joiden esiintyvyys oli suurempi voklosporiinia saavilla potilailla kuin lumelääkettä saavilla potilailla, olivat pienentynyt eGFR (10,3 % vs. 5,0 %) ja munuaisten vajaatoiminta (3,4 % vs. 2,0 %). Hypertensiota ilmoitettiin 8,6 %:lla voklosporiinia saaneista potilaista ja 7,0 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Voklosporiinin käytöstä on ilmoitettu vahingossa tapahtuneita yliannostustapauksia. Oireita olivat vapina ja takykardia. Terveillä tutkittavilla tehdyssä yhteisvaikutustutkimuksessa ketokonatsolin ja voklosporiinin samanaikainen anto suurensi voklosporiinialtistusta 18,6-kertaisesti. Lisäksi havaittiin seerumin kreatiniinipitoisuuden suurenemista, seerumin magnesiumipitoisuuden pienenemistä ja verenpaineen kohoamista. Muiden kalsineuriinin estäjien yliannostuksen oireita (ei havaittu voklosporiinilla) ovat päänsärky, pahoinvointi ja oksentelu, infektiot, nokkosihottuma, letargia, muutokset elektrolyyttien pitoisuuksissa sekä veren ureatyypipitoisuuden ja alaniiniaminotransferaasin (ALAT) suureneminen.

Voklosporiinille ei ole saatavilla erityistä vastalääkettä. Yliannostuksen yhteydessä on tuettava elintoimintoja ja annettava oireenmukaista hoitoa. Voklosporiinihoito on keskeytettävä tilapäisesti ja veren ureatyypipitoisuutta, seerumin kreatiniinipitoisuutta, eGFR-arvoa ja ALAT-arvoa on seurattava.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Immunosuppressantit, kalsineuriinin estäjät, ATC-koodi: L04AD03

Vaikutusmekanismi

Voklosporiini on kalsineuriinin estäjiin kuuluva immunosuppressantti, jonka kalsineuriinia estävä vaikutus on annosriippuvainen enintään 1,0 mg/kg:n annokseen asti. Lymfosyyttien aktivoitumiseen liittyy solunsisäisen kalsiumpitoisuuden suureneminen. Kalsineuriini on kalsium-/kalmoduliiniriippuvainen fosfataasi, jota tarvitaan T-solujen lymfokiinituotannon ja proliferaation käynnistämiseen. Immunosuppressanttivaikutus estää lymfosyyttien proliferaatiota, T-solujen sytokiinituotantoa ja T-soluja aktivoivien pinta-antigeenien ilmentymistä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Sydämen sähköfysiologia

Satunnaistetussa, lumelääke- ja aktiivikontrolloidussa (moksifloksasiini 400 mg) kerta-annoksen vaikutusta arvioivassa rinnakkaisryhmätutkimuksessa havaittiin annosriippuvaista QT-ajan pidentymistä voklosporiinin annosalueella 0,5–4,5 mg/kg (enintään 9-kertainen terapeuttinen altistus). Tällöin aika QTc-ajan pitenemisen huippuun oli kaikilla annostasoilla 4–6 tuntia. QTcF-ajan suurimmat keskimääräiset lumelääkekorjatut muutokset lähtötilanteesta voklosporiinin eri annoksilla olivat 0,5 mg/kg:n annoksella 6,4 msek, 1,5 mg/kg:n annoksella 17,5 msek, 3,0 mg/kg:n annoksella 25,7 msek ja 4,5 mg/kg:n annoksella 34,6 msek.

Erillisessä satunnaistetussa, lumekontrolloidussa vaihtovuorotutkimuksessa, johon osallistui 31 tervettä tutkittavaa, suurta keskimääräistä pidentymistä (> 20 msek) ei havaittu 7 päivän voklosporiinihoidon jälkeen annoksilla 0,3 mg/kg, 0,5 mg/kg ja 1,5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa (enintään noin 6-kertainen terapeutinen altistus). Kerta-annosta ja useita annoksia arvioivissa tutkimuksissa havaitun QT-aikaa pidentävän vaikutuksen taustamekanismia ei tunneta.

Lumelääkekorjattua lähtötilanteen jälkeistä QTcF-ajan muutosta koskevassa regressioanalyysissä, joka perustui voklosporiinia 23,7 mg tai 39,5 mg kahdesti vuorokaudessa saaneiden SLE-nefriittiä sairastavien potilaiden tietoihin, muutoksen kulmakerroin oli minimaalisen negatiivinen (−0,065344 msek/ng/ml) eikä eronnut tilastollisesti merkitsevästi kulmakertoimesta 0 (p = 0,1042).

Kliininen teho ja turvallisuus

Voklosporiinin turvallisuutta ja tehoa arvioitiin kahdessa lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa (AURORA 1 ja AURA-LV) SLE-nefriittiä sairastavilla potilailla, joiden sairaus oli luokaltaan III (puhdas tai sekamuoto III/V), IV (puhdas tai sekamuoto IV/V) tai V. Kaikki potilaat saivat taustahoitona mykofenolaattimofetiilia (MMF) (2 g/vrk) ja kortikosteroideja (yhteensä enintään 1 g metyyliprednisolonia laskimoon päivien 1 ja 2 aikana, minkä jälkeen suun kautta annettavia kortikosteroideja aloitusannoksella 25 mg/vrk [tai 20 mg/vrk, jos potilaan paino < 45 kg], joka pienennettiin asteittain 2,5 mg:aan/vrk viikkoon 16 mennessä).

Potilailla, jotka olivat mukana AURORA 1 -tutkimuksessa sen päättymiseen asti, oli mahdollisuus siirtyä kahden vuoden pituiseen jatkotutkimukseen (AURORA 2).

Vaiheen 3 tutkimus AURORA 1

AURORA 1 -tutkimus oli vaiheen 3 prospektiivinen, satunnaistettu, kaksoissokkoutettu tutkimus, jossa verrattiin voklosporiinia annoksella 23,7 mg kahdesti vuorokaudessa (vastaa annosta 0,37 mg/kg) (n = 179) ja lumelääkettä (n = 178) 52 viikon hoitojakson ajan. Potilaiden demografiset ominaisuudet oli hyvin tasapainotettu tutkimuksen hoitoryhmien välillä. Keski-ikä oli 33 vuotta (vaihteluväli 18–72 vuotta), ja suurin osa potilaista oli naisia (87,7 %), joista 81,8 % oli naisia, jotka voivat tulla raskaaksi.

Useimmat potilaat olivat valkoihoisia (36,1 %) tai aasialaisia (30,5 %), ja noin kolmannes tutkimuspopulaatiosta oli latinalaisamerikkalaisia. Keskipaino oli 66,5 kg (vaihteluväli 36–142 kg). Mediaani-aika systeemisen lupus erythematosuksen (SLE) toteamisesta oli 5,0 vuotta ja mediaani-aika SLE-nefriitin toteamisesta 2,0 vuotta.

Ennen AURORA 1 -tutkimukseen osallistumista suurin osa potilaista (98 %) oli saanut aiempaa hoitoa SLE-nefriittiin, ja noin 55 % käytti seulonnan aikaan mykofenolaattimofetiilia. Niiden potilaiden osuus, jotka eivät olleet aiemmin saaneet hoitoa SLE-nefriittiin, oli hyvin pieni (2 %).

Useampi potilas voklosporiiniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä saavutti ensisijaisen päätetapahtuman eli munuaisvasteen (taulukko 4).

Taulukko 4: AURORA 1 – Yhteenveto tärkeimmistä tehon päätetapahtumista

	Voklosporiini (n = 179) n (%)	Lumelääke (n = 178) n (%)	Vetosuhde vs. lumelääke (95 %-n CI)	p-arvo
Munuaisvaste 52 viikon aikapisteessä	73 (40,8)	40 (22,5)	2,65 (1,64, 4,27)	< 0,001
Munuaisvaste 24 viikon aikapisteessä	58 (32,4)	35 (19,7)	2,23 (1,34, 3,72)	= 0,002
Osittainen munuaisvaste* 24 viikon aikapisteessä	126 (70,4)	89 (50,0)	2,43 (1,56, 3,79)	< 0,001

	Voklosporini (n = 179) n (%)	Lumelääke (n = 178) n (%)	Vetosuhde vs. lumelääke (95 %:n CI)	p-arvo
Osittainen munuaisvaste* 52 viikon aikapisteessä	125 (69,8)	92 (51,7)	2,26 (1,45, 3,51)	< 0,001

* Osittaisen munuaisvasteen määritelmä: UPCR-arvo pieneni 50 %.

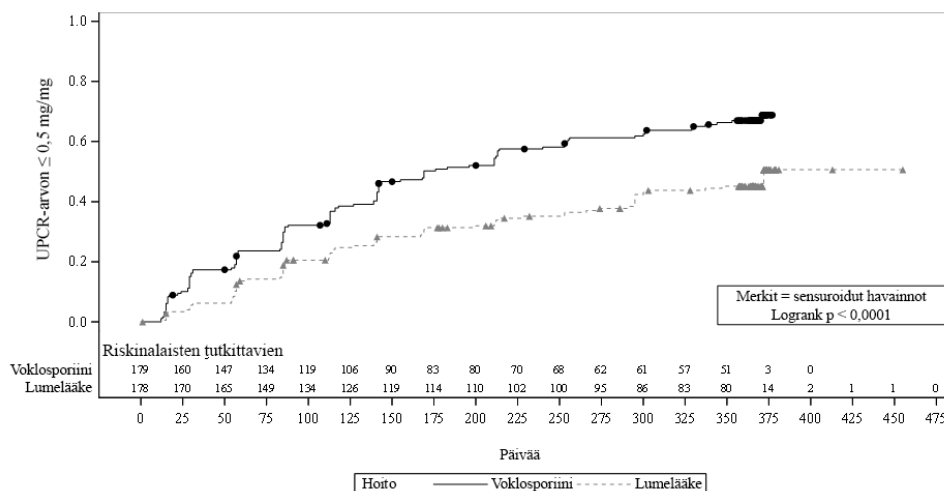
Selitteet: CI = luottamusväli; UPCR = virtsan proteiinin ja kreatiniinin suhde

Ensisijaisen päätetapahtuman kunkin arvioidun osan saavuttaneiden potilaiden osuudet voklosporiiniryhmässä vs. lumelääkeryhmässä olivat seuraavat:

- virtsan proteiinin ja kreatiniinin suhde (UPCR) $\leq 0,5$ mg/mg: 45,3 % vs. 23,0 %
- normaali, vakaa munuaistoiminta (määritelmänä eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² tai ei vahvistettua > 20 %:n eGFR:n laskua lähtötilanteen jälkeen): 82,1 % vs. 75,8 %
- pieni, vakaa steroidilääkityksen annos (enintään 10 mg ≥ 3 :n peräkkäisen päivän ajan tai yhteensä ≥ 7 päivän ajan viikkoina 44–52): 87,2 % vs. 85,4 %
- ei varalääkitystä SLE-nefriittiin: 91,1 % vs. 86,5 %

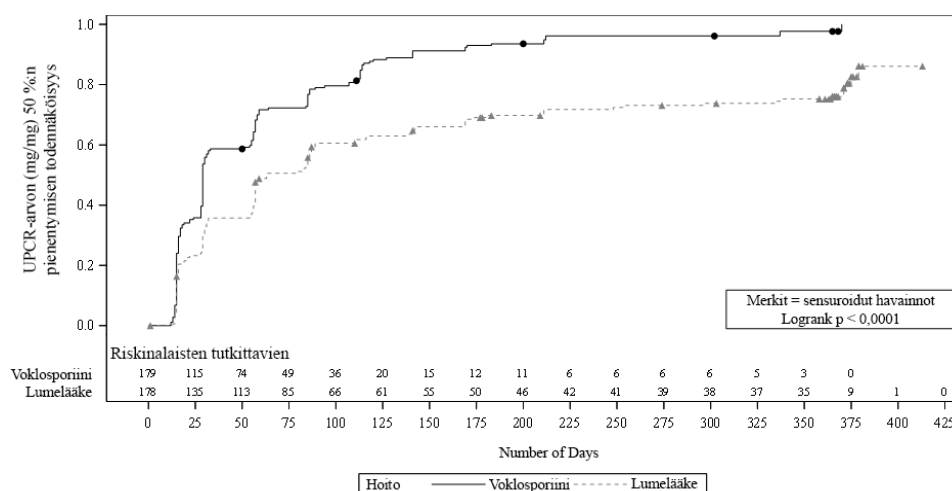
Useampi potilas voklosporiiniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä saavutti UPCR-arvon $\leq 0,5$ mg/mg (64,8 % vs. 43,8 %), ja aika UPCR-arvon $\leq 0,5$ mg/mg saavuttamiseen oli merkitsevästi lyhyempi voklosporiiniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä (mediaaniaika 169 päivää vs. 372 päivää); riskisuhde: 2,02; 95 %:n luottamusväli: 1,51, 2,70; $p < 0,001$).

Kuva 1: Kaplan-Meierin käyrä ajalle (päivää) UPCR-arvon $\leq 0,5$ mg/mg saavuttamiseen



Aika UPCR-arvon 50 %:n pienentymisen saavuttamiseen oli merkitsevästi lyhyempi voklosporiiniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä (riskisuhde: 2,05; 95 %:n luottamusväli: 1,62, 2,60; $p < 0,001$). Mediaaniaika siihen, että UPCR-arvo oli pienentynyt 50 %, oli 29 päivää voklosporiiniryhmässä vs. 63 päivää lumelääkeryhmässä (kuva 2).

Kuva 2: Kaplan-Meierin käyrä ajalle (päivää) UPCR-arvon pienentymiseen 50 %:lla lähtötilanteesta



Yli 80 prosentilla AURORA 1 -tutkimuksen potilaista suun kautta annettavien kortikosteroidien annos oli viikkoon 24 mennessä pienennetty $\leq 2,5$ mg:aan/vrk, ja 52 viikon aikapisteessä annos oli säilynyt tällä tasolla yli 75 %:lla potilaista.

Faasin 3 tutkimus AURORA 2

AURORA 2 -tutkimus oli jatkotutkimus, jossa arvioitiin voklosporiniin pitkäaikaista turvallisuutta ja tehoa potilailla, jotka olivat mukana AURORA 1 -tutkimuksessa sen päättymiseen asti. Potilaat jatkoivat samaa voklosporinihoitoa ($n = 116$) tai lumelääkehoitoa ($n = 100$), jota he olivat saaneet AURORA 1 -tutkimuksen päättyessä, myös annoksen osalta, ja jatkoivat siinä enintään kahden vuoden ajan. Yli 85 % potilaista (87,1 % voklosporiniiryhmästä ja 85,0 % lumelääkeryhmästä) oli mukana tutkimuksen päättymiseen asti, ja 79,3 % voklosporiniiryhmän potilaista ja 73 % lumelääkeryhmän potilaista sai edelleen tutkimushoitoa tutkimuksen päättyessä.

Munuaisvasteen saavuttaneiden potilaiden osuus 36 kuukauden aikapisteessä oli 33 % (59/179) voklosporiniiryhmässä ja 22 % (39/178) lumelääkeryhmässä (hoitoaikeen mukainen populaatio, AURORA 1) sekä 51 % (59/116) voklosporiniiryhmässä ja 39 % (39/100) lumelääkeryhmässä (hoitoaikeen mukainen populaatio, AURORA 2).

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Lupkynis-valmisteen käytöstä SLE-nefriitin hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Suun kautta annon jälkeen (23,7 mg voklosporiniä kahdesti vuorokaudessa) aika (mediaani) huippupitoisuuden ($C_{\max}$) saavuttamiseen kokoveressä on noin 1,5 tuntia (vaihteluväli: 0,75–2 tuntia). Kahdesti vuorokaudessa annettaessa voklosporiniin vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 6 vuorokaudessa. Voklosporiniin kumuloituminen on noin kaksinkertaista suhteessa kerta-annokseen. Vakaassa tilassa voklosporiniin keskimääräinen $C_{\max}$ kokoveressä oli 120 ng/ml (CV: 32 %) ja annosta edeltävä aallonpohjapitoisuus 15,0 ng/ml (CV: 49 %). *In vitro* -tiedot, joiden avulla on arvioitu, onko voklosporini effluksikuljettajaproteiinien P-gp tai BCRP substraatti, eivät ole vakuuttavia, mutta P-gp:n/BCRP:n estäjien ei odoteta vaikuttavan kliinisesti merkittävällä tavalla.

Voklosporiniin anto ruoan kanssa pienensi sekä imeytymisnopeutta että imeytyvää osuutta.

Voklosporiinin $C_{\max}$ ja AUC pienenevät 53 % ja 25 % runsasrasvaisen aterian kanssa annettaessa ja 29 % ja 15 % vähärasvaisen aterian kanssa annettaessa. Näitä muutoksia ei pidetty kliinisesti merkittävinä. Näin ollen voklosporiinia voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Jakautuminen

Voklosporiini sitoutuu 97-prosenttisesti plasman proteiineihin. Voklosporiini jakautuu laajasti punasoluihin. Jakautuminen kokoveren ja plasman välillä on pitoisuus- ja lämpötilariippuvaista. Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä näennäinen jakautumistilavuus (V_{ss}/F) oli 2 154 l.

Biotransformaatio

Voklosporiini metaboloituu laajasti, pääasiassa CYP3A4:n välityksellä muodostaen oksidatiivisia metaboliitteja. Voklosporiini on tärkein kiertävä komponentti [^{14}C]-voklosporiinin kerta-annoksen jälkeen. Ihmisen kokoveressä havaittiin yksi päämetaboliitti, jonka osuus kokonaisaltistuksesta oli 16,7 %. Päämetaboliitin ei odoteta osallistuvan voklosporiinin farmakologiseen vaikutukseen, koska sen tehon ilmoitettiin olevan kahdeksan kertaa voklosporiinia heikompi lymfositiproliferaatiotestin perusteella ja koska sille altistus on vähäisempää kuin voklosporiinille.

Eliminaatio

Keskimääräinen vakaan tilan näennäinen puhdistuma (CL_{ss}/F), kun voklosporiinia annetaan 23,7 mg kahdesti vuorokaudessa, on 63,6 l/h (CV: 37,5 %). Keskimääräinen terminaalinen puoliintumisaika ($t_{1/2}$) vakaassa tilassa on noin 30 tuntia (vaihteluväli: 24,9–36,5 tuntia).

Suun kautta annetun 70 mg:n [^{14}C]-voklosporiinikerta-annoksen radioaktiivisuudesta 94,8 % poistui 168 tunnin kuluessa annosta: 92,7 % erittyi ulosteeseen (siitä 5 % oli muuttumatonta voklosporiinia) ja 2,1 % virtsaan (siitä 0,25 % oli muuttumatonta voklosporiinia).

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Terveillä tutkittavilla havaittiin ei-lineaarisuutta annoksen ja altistuksen välillä tutkitun annosalueen (0,25–1,5 mg/kg kahdesti vuorokaudessa) alapäässä. Tämän vaikutus farmakokinetiikkaan oli melko vähäinen. Annosriippuvaisuuden kerroin oli jatkuvasti alle 1,5. Tätä ei-lineaarisuutta ei ole havaittu annosalueella, jota on tutkittu SLE-nefriittiä sairastavilla potilailla.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Munuaisten vajaatoiminta

Kliinisissä tutkimuksissa munuaistoiminnan seurantaan käytettiin eGFR-arvoa, ja potilaiden annoksia muutettiin etukäteen määritetyn suunnitelman mukaisesti. Tutkimukseen otettujen SLE-nefriittiä sairastavien potilaiden lähtötilanteen eGFR oli $> 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Annoksen muuttaminen on tehtävä taulukon 1 suositusten mukaisesti.

Erillisessä munuaisten vajaatoimintaa koskevassa tutkimuksessa voklosporiinin kerta-annoksen ja toistuvien annosten jälkeiset $C_{\max}$ - ja AUC-arvot olivat samankaltaisia lievää munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla (kreatiniinipuhdistuma [CL_{Cr}] 60–89 ml/min Cockcroft-Gaultin kaavalla laskettuna) ja keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla (CL_{Cr} 30–59 ml/min) verrattuna munuaistoiminnaltaan normaaleihin ($CL_{Cr} \geq 90 \text{ ml/min}$) tutkittaviin. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla tutkittavilla ($CL_{Cr} < 30 \text{ ml/min}$) voklosporiinikerta-annoksen jälkeinen $C_{\max}$ oli 1,5 kertaa suurempi ja AUC 1,7 kertaa suurempi. Hemodialyysillä tai ilman hemodialyysia hoidettavan loppuvaiheen munuaissairauden vaikutusta voklosporiinin farmakokinetiikkaan ei tunneta (ks. kohta 4.2).

Maksan vajaatoiminta

Erillisessä maksan vajaatoimintaa koskevassa tutkimuksessa verrattiin systeemistä voklosporiinialtistusta lievää ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden (Child-

Pugh-luokat A ja B) ja niiden verrokkien välillä, joiden maksa toiminta oli normaalia. Lievää ja keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden voklosporiinin $C_{\max}$ oli 1,5-kertainen ja AUC_{0-48} noin kaksinkertainen verrokkeihin nähden (ks. kohta 4.2). Voklosporiinia ei ole arvioitu vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh-luokka C) sairastavilla potilailla, eikä sen käyttöä näille potilaille suositella (ks. kohta 4.4).

Ikä, sukupuoli, rotu ja paino

Populaatiofarmakokineettinen analyysi, jossa arvioitiin iän, sukupuolen, rodun ja painon vaikutuksia, ei osoittanut näillä kovariaateilla olevan kliinisesti merkittävää vaikutusta voklosporiinialtistukseen.

Imetys

Imettävillä vapaaehtoisilla (ks. kohta 4.6) erittyi voklosporiinia rintamaitoon keskimäärin 0,00472 mg 48 tunnin aikana voklosporiinin 23,7 mg:n kerta-annoksen jälkeen. Tästä määrästä 80 % erittyi 12 tunnin kuluessa. Tiedot osoittivat, että maidon ja äidin veren välinen voklosporiinialtistuksen suhde oli 0,42–0,95. Kun rintamaidon saanti oli 200 ml/kg/vrk, suurin suhteellinen vauvan saama annos oli 1,4 % painon mukaan korjatusta äidin annoksesta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Jäljempänä mainittuja haittavaikutuksia ei ole todettu kliinisissä tutkimuksissa, mutta niitä on todettu koe-eläimillä, jotka ovat saaneet hoitoannoksia vastaavia määriä lääkeainetta. Siksi haittoilla voi olla kliinistä merkitystä.

Toistuvaa altistusta koskevissa eläinkokeissa on havaittu neurohistologisina löydöksinä aivojen ja selkäytimen gliosia ja perivaskulaarisia infiltraatteja rotilla, mutta ei koirilla ja apinoilla. Näitä löydöksiä ei havaittu annoksilla, jotka vastaavat noin 0,3-kertaista suurinta ihmiselle suositeltua annosta (MRHD), 23,7 mg voklosporiinia kahdesti vuorokaudessa, lääkevalmisteelle altistuksen (AUC) perusteella.

Jaavanmakakeilla tehdyssä 39 viikon pituisessa suun kautta annetun voklosporiinin toksisuutta koskevassa tutkimuksessa esiintyi pahanlaatuisia lymfoomia annoksella 150 mg/kg/vrk (uroksilla noin 4-kertainen ja naarailla noin 7-kertainen MRHD-annos lääkevalmisteelle altistuksen [AUC] perusteella). Tämä annos aiheutti apinoille voimakasta immunosuppressiota, mikä ilmeni kalsineuriinin eston maksimitason ($E_{\max}$) kohoamisena yli 80 prosenttiin. Suurin annos, jolla tätä löydöstä ei havaittu (NOAEL-arvo), oli 75 mg/kg/vrk (sekä uroksilla että naarailla noin 4-kertainen MRHD-annos lääkevalmisteelle altistuksen [AUC] perusteella).

Genotoksisuutta koskevissa konventionaalisissa tutkimuksissa voklosporiinilla ei havaittu mutageenisia tai genotoksisia vaikutuksia.

Hiirillä tehdyssä kahden vuoden pituisessa suun kautta annetun voklosporiinin karsinogeenisuutta koskevassa tutkimuksessa havaittiin pahanlaatuisten lymfoomien esiintyvyyden kasvua suurimmalla testatulla annoksella, 30 mg/kg/vrk (noin 7,5-kertainen MRHD-annos lääkevalmisteelle altistuksen [AUC] perusteella). Tämän löydöksen katsottiin johtuvan voklosporiiniin liittyvästä immunosuppressiosta. NOAEL-arvo oli 10 mg/kg/vrk (noin 1-kertainen MRHD-annos lääkevalmisteelle altistuksen [AUC] perusteella).

Rotilla tehdyssä hedelmällisyystutkimuksessa, jossa eläimille annettiin voklosporiinia ja sen cis-isomeeria 50:50-yhdistelmänä, annoksella 25 mg/kg/vrk havaittiin urosten sukupuolielinten, myös lisäkivesten hännän (cauda epidymis), rakkularauhasten, eturauhasen ja kivesten, painon laskua. Näiden löydösten NOAEL-arvo oli 10 mg/kg/vrk (noin 5-kertainen MRHD-annos lääkevalmisteelle altistuksen [AUC] perusteella). Vaikutuksia parittelu- ja hedelmällisyysparametreihin, siittiöiden liikkuvuuteen, määrään ja tiheyteen, kiimavaiheiden lukumäärään per 14 vuorokautta ja sektioparametreihin ei havaittu. Eturauhasen ja kivesten painon laskua havaittiin myös toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevissa 13 viikon ja 26 viikon pituisissa tutkimuksissa, joissa eläimille annettiin voklosporiinia ja sen cis-isomeeria 50:50-seoksena suun kautta annoksilla 25 mg/kg/vrk ja 10 mg/kg/vrk (18-kertainen ja 7-kertainen MRHD-annos lääkevalmisteelle altistuksen

[AUC] perusteella). Näiden vaikutusten NOAEL-arvo toistuvaa altistusta koskevassa 26 viikon pituisessa tutkimuksessa oli 2,5 mg/kg/vrk (noin 1-kertainen MRHD-annos lääkevalmisteelle altistuksen [AUC] perusteella).

Alkioiden ja sikiöiden kehitystä tutkittiin voklosporiinin ja sen cis-isomeerin 50:50-yhdistelmällä, jota annettiin rotille ja kaniineille, sekä voklosporiinilla, jota annettiin kaniineille. Alkio- ja sikiötoksisuutta havaittiin emolle toksisilla annoksilla (rotilla noin 15-kertainen ja kaniineilla noin 1-kertainen MRHD-annos lääkevalmisteelle altistuksen [AUC] perusteella). Emoon kohdistuvia vaikutuksia olivat painon muutokset ja/tai maitorauhasten turvotus ja sikiöihin kohdistuvia vaikutuksia lievä painonlasku ja siihen liittyvät luuston kehityksen vaihtelut. Epämuodostumia aiheuttavia vaikutuksia ei havaittu tutkimuksissa. NOAEL-arvo oli rotilla 10 mg/kg/vrk ja kaniineilla 1 mg/kg/vrk (rotilla noin 7-kertainen ja kaniineilla noin 0,01-kertainen MRHD-annos lääkevalmisteelle altistuksen [AUC] perusteella).

Rotilla tehdyssä pre- ja postnataalista kehitystä koskevassa tutkimuksessa emoon kohdistuva toksisuus voklosporiinin ja sen cis-isomeerin 50:50-seoksenannoksella 25 mg/kg/vrk (noin 17-kertainen MRHD-annos lääkevalmisteelle altistuksen [AUC] perusteella) viivästytti synnytystä (dystokia), mikä johti synnytettyjen poikasten sekä poikueiden eloon jäävien poikasten keskilukumäärien pienenemiseen. Tätä annosta pidettiin emolle toksisena painonnousun pienentymisen vuoksi. Emoon tai poikasiin kohdistuvia haittavaikutuksia ei havaittu enintään noin 3-kertaisilla MRHD-annoksilla (perustuen lääkevalmisteelle altistukseen [AUC], ja emolle suun kautta annettu NOAEL-annos oli 10 mg/kg/vrk). Vaikutuksia uros- tai naaraspoikasten käyttäytymiseen, fyysiseen kehitykseen tai lisääntymiskykyyn ei havaittu. Suurin annos, joka ei vaikuttanut synnytykseen ja poikasten eloonjääntiin, oli 10 mg/kg/vrk.

Imettäville rotille suun kautta annetun [¹⁴C]-voklosporiinin radioaktiivisuus jakautui nopeasti eläinten maitoon. Kun lääkevalmistetta erittyy eläinten maitoon, on todennäköistä, että sitä erittyy myös ihmisen rintamaitoon.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Etanoli
E-vitamiini (E307) -polyeteeniglykolisuksinaatti (tokofersolaani)
Polysorbaatti 40
Keskipitkäketjuiset triglyseridit

Kapselin kuori

Gelatiini
Sorbitoli
Glyseriini
Puhdistettu vesi
Titaanidioksidi (E171)
Punainen rautaoksidi (E172)
Keltainen rautaoksidi (E172)

Apuaineet valmistuksessa

Soijalesitiini

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen

6.3 Kestoaika

4 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Pehmeät kapselit on pakattu kylmämuovattuihin alumiiniläpipainopakkauksiin, joiden laminoidut kansi- ja alusmateriaalit on kuumasaumattu yhteen. Yksi läpipainopakkaus sisältää 18 pehmeää kapselia. Yksi kotelo sisältää 180 tai 576 pehmeää kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1678/001 (180 pehmeää kapselia)

EU/1/22/1678/002 (576 pehmeää kapselia)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15. syyskuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määriteltä Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**KOTELO****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Lupkynis 7,9 mg pehmeät kapselit
voklosporiini

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi pehmeä kapseli sisältää 7,9 mg voklosporiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää alkoholia (etanolia) ja sorbitolia. Saattaa sisältää soijalesitiinin jäämiä.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Kapseli, pehmeä
180 pehmeää kapselia
576 pehmeää kapselia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Suun kautta.
Niele pehmeät kapselit kokonaisina.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT, Amsterdam
Alankomaat

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/22/1678/001 (180 pehmeää kapselia)
EU/1/22/1678/002 (576 pehmeää kapselia)

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

lupkynis 7,9 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lupkynis 7,9 mg kapseli
voclosporin

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

Otsuka

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Lupkynis 7,9 mg pehmeät kapselit

voklosporiini (voclosporin)

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Lupkynis on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Lupkynis-valmistetta
3. Miten Lupkynis-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Lupkynis-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Lupkynis on ja mihin sitä käytetään

Lupkynis-valmisteen sisältämä vaikuttava aine on voklosporiini. Sitä käytetään vähintään 18-vuotiailla aikuisilla SLE-nefriitin (SLE-taudin aiheuttaman munuaistulehduksen) hoitoon.

Lupkynis-valmisteen vaikuttava aine kuuluu kalsineuriinin estäjien lääkeryhmään. Kalsineuriinin estäjiä voidaan käyttää elimistön immuunivasteen heikentämiseen. SLE-taudissa immuunijärjestelmä (elimistön luontainen puolustusjärjestelmä) hyökkää virheellisesti elimistön omia osia, myös munuaisia (SLE-nefriitti), vastaan. Heikentämällä immuunivastetta tämä lääke rauhoittaa munuaisten tulehdusta ja lievittää oireita kuten säärtä, nilkkojen ja jalkaterien turvotusta, korkeaa verenpainetta ja väsymystä sekä parantaa munuaisten toimintaa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Lupkynis-valmistetta

Älä ota Lupkynis-valmistetta

- jos olet allerginen voklosporiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos käytät muita lääkkeitä, kuten ketokonatsolitabletteja (käytetään Cushingin oireyhtymän eli kortisolin liikatuotannon hoitoon), itrakonatsolia tai klaritromysiinia (käytetään tiettyjen sieni- ja bakteeri-infektioiden hoitoon).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Lupkynis-valmistetta, jos jokin seuraavista kohdista koskee sinua:

- Jos munuaissairautesi pahenee, tämän lääkkeen annosta saattaa olla tarpeen muuttaa. Lääkäri tarkastaa säännöllisesti, kuinka hyvin munuaisesi toimivat.
- Jos sinulla on punasoluaplasian riskitekijöitä. Se on harvinainen sairaus, jossa luuydin ei tuota

riittävästi punasoluja, ja sen riskitekijöitä ovat aiemmin sairastettu parvovirus B19 -infektio tai muut aiemmat hoidot, jotka voivat aiheuttaa punasoluplasiaa.

- Jos sinulla on tai sinulle kehittyy korkea verenpaine. Lääkäri mittaa verenpaineesi kahden viikon välein ensimmäisen kuukauden aikana ja sen jälkeen säännöllisesti. Lääkäri saattaa antaa sinulle verenpainetta alentavaa lääkettä tai kehottaa sinua lopettamaan tämän lääkkeen ottamisen.
- Tämä lääke voi lisätä hermosto-oireiden riskiä. Tällaisia oireita ovat esimerkiksi päänsärky, vapina, näköhäiriöt, kouristuskohotukset, sekavuus tai heikkous yhdessä tai useammassa raajassa. Jos sinulla esiintyy tällaisia oireita tai jos sinulla on ennestään tällaisia oireita ja ne pahenevat, lääkäri saattaa harkita tällä lääkkeellä annettavan hoidon lopettamista tai annoksen pienentämistä (ks. kohta 4).
- Jos suunnittelet rokotteen ottamista tai olet saanut rokotteen viimeisten 30 päivän aikana. Tämä lääke saattaa heikentää immuunivastetta rokoille, minkä vuoksi tällä lääkkeellä annettavan hoidon aikana otetun rokotteen teho saattaa olla normaalia heikompi.
- Jos olet aikaisemmin saanut äkillisen henkeä uhkaavan allergisen reaktion (anafylaktisen reaktion) soijasta tai maapähkinästä, älä ota tätä lääkettä.

Tämä lääke voi suurentaa veren kaliumpitoisuutta, mikä saattaa olla vakavaa ja vaatia hoitoa. Lääkäri tarkastaa veresi kaliumpitoisuuden säännöllisesti hoidon aikana.

Tätä lääkettä ei ole tutkittu potilailla, joilla on vaikeita maksaongelmia, eikä sitä siksi suositella näille potilaille.

Tämä lääke voi vaikuttaa sydämesi sähköiseen toimintaan (QT-ajan pidentyminen). Tämä voi aiheuttaa vakavan sydämen rytmihäiriön. Sen varhaisia oireita ovat huimaus ja pyörtyminen.

Auringonvalo ja UV-valo

Tämä lääke voi lisätä tiettyntyyppisten syöpien, etenkin ihosyöpien, riskiä. Vältä tai rajoita auringolle ja UV-valolle altistumista pukeutumalla suojaaviin vaatteisiin ja levittämällä iholle säännöllisesti korkeakertoimista aurinkosuojavoidetta.

Infektiot

Tämä lääke voi lisätä infektioiden riskiä. Tiedetyt infektiot saattavat olla vakavia tai jopa kuolemaan johtavia. Ota yhteys lääkäriin, jos saat infektion oireita, kuten kuumetta, vilunväristyksiä tai kurkkukipua. Lääkäri päättää, pitääkö sinun lopettaa tämän lääkkeen ottaminen (ks. kohta 4).

Lapset ja nuoret

Älä ota tätä lääkettä, jos olet alle 18-vuotias, sillä sitä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

Läikkäät potilaat

Tätä lääkettä ei suositella yli 75-vuotiaille potilaille, sillä sitä ei ole tutkittu tässä ikäryhmässä.

Muut lääkevalmisteet ja Lupkynis

Kerro lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

On erityisen tärkeää, että kerrot lääkäriille, jos otat jotakin seuraavista lääkkeistä:

- sieni-infektioiden hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten itrakonatsoli ja flukonatsoli
- Cushingin oireyhtymän (kortisolin liikatuotannon) hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten ketokonatsolitabletit
- korkean verenpaineen tai sydänongelmien hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten digoksiini, diltiatseemi ja verapamiili
- verihyytymien muodostumisen ehkäisyyn käytettävät lääkkeet, kuten dabigatraanieteksilatti
- epilepsian hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten karbamatsapiini ja fenobarbitaali
- lievän masennuksen hoitoon käytettävät, mäkikuismaa sisältävät rohdosvalmisteet
- kausiluonteisen allergisen nuhan oireiden lievittämiseen käytettävät lääkkeet, kuten feksofenadiini

- bakteeri-infektioiden hoitoon käytettävät antibioottilääkkeet, kuten rifampisiini, klaritromysiini ja erytromysiini
- kolesterolia alentavat lääkkeet, kuten simvastatiini, atorvastatiini, rosuvastatiini ja pravastatiini
- HIV-infektion hoitoon käytettävät lääkkeet, kuten retroviruslääke efavirensi.

Lupkynis ruuan ja juoman kanssa

Tämän lääkkeen voi ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa. Vältä greipin syömistä ja greippimehun juomista tällä lääkkeellä annettavan hoidon aikana, sillä ne voivat vaikuttaa lääkkeen tehoon.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Tämän lääkkeen käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä.

Kerro lääkärille, jos imetät. Tätä lääkettä voi kulkeutua rintamaitoon. Ei tiedetä, voiko tämä lääke vaikuttaa lapseesi. Lääkäri keskustele kanssasi siitä, pitääkö sinun lopettaa hoito tällä lääkkeellä imetyksen ajaksi vai pitääkö sinun lopettaa imetys.

Ei ole olemassa tietoja tämän lääkkeen vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Lupkynis-valmisteen ei odoteta vaikuttavan kykyysi ajaa ja käyttää koneita.

Lupkynis sisältää alkoholia

Tämä lääkevalmiste sisältää 21,6 mg alkoholia (etanolia) per kapseli. Näin ollen yksi 3 kapselin Lupkynis-annos sisältää 64,8 mg etanolia, joka vastaa alle 2 ml:aa olutta tai 1 ml:aa viiniä. Tämän lääkevalmisteen sisältämä pieni määrä alkoholia ei aiheuta havaittavia vaikutuksia.

Lupkynis sisältää sorbitolia

Tämä lääkevalmiste sisältää 28,7 mg sorbitolia per kapseli.

Lupkynis saattaa sisältää soijalesitiiniä

Tämä lääkevalmiste saattaa sisältää soijalesitiinin jäämiä. Jos olet saanut anafylaktisen reaktion soijasta tai maapähkinästä, et saa käyttää tätä lääkettä.

3. Miten Lupkynis-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suosittelu Lupkynis-annos on 3 kapselia kaksi kertaa vuorokaudessa suun kautta.

Kapselit on nieltävä kokonaisina, ja ne voidaan ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa.

Ota päivittäiset annokset suuriin piirtein samaan aikaan joka päivä, ja siten, että annosten välillä on vähintään 8 tuntia. Ihanteellinen annosten väli on 12 tuntia (esimerkiksi kello 8:00 aamulla ja kello 20:00 illalla).

Tätä lääkettä on käytettävä yhdessä toisen immuunivastetta heikentävän lääkkeen, mykofenolaattimofetiilin, kanssa.

Jos otat enemmän Lupkynis-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos olet vahingossa ottanut liian monta kapselia, ota välittömästi yhteys lääkäriin tai lähimpään päivystyspoliklinikkaan. Yliannostuksen oireita saattavat olla nopea sydämensyke ja vapina (yhden tai

useamman kehonosan hallitsematon tärinä).

Jos unohdat ottaa Lupkynis-valmistetta

Jos unohdat ottaa annoksen, ota se mahdollisimman pian, viimeistään 4 tunnin kuluttua annoksen unohtumisesta. Jos lääkkeen normaalista ottoajankohdasta on kulunut yli 4 tuntia, jätä unohtunut annos väliin ja ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Lupkynis-valmisteen oton

Älä lopeta hoitoasi, ellei lääkäri kehota sinua tekemään niin.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Seuraavia haittavaikutuksia saattaa esiintyä tämän lääkkeen käytön yhteydessä:

Vakavat haittavaikutukset

Jos sinulla esiintyy mitä tahansa näistä haittavaikutuksista, kerro niistä heti lääkärille, sillä lääkäri saattaa kehottaa sinua lopettamaan tämä lääkkeen ottamisen tai pienentää annosta.

Hyvin yleiset (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä)

- infektio-oireet (kuten kuume, lihaskipu, väsymys, yskä tai aivastelu, pahoinvointi, oksentelu tai ripuli).

Yleiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)

- aiemmin esiintymättömät hermosto- tai aivoperäiset oireet, kuten kouristuskohtaukset.

Muut haittavaikutukset

Hyvin yleiset (saattaa esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä 10:stä)

- ylähengitystieinfektio
- punasolujen määrän väheneminen, joka voi aiheuttaa kalpeutta, heikotusta ja hengenahdistusta (anemia)
- päänsärky
- verenpaineen kohoaminen
- yskä
- ripuli
- vatsakipu
- munuaistoiminnan muutokset, jotka saattavat vähentää virtsan määrää ja aiheuttaa tai pahentaa säärtien tai jalkaterien turvotusta.

Yleiset (saattaa esiintyä enintään yhdellä henkilöllä 10:stä)

- kuume, yskä, vaikea tai kivulias hengitys, hengityksen vinkuminen, rintakipu hengitettäessä (mahdolliset keuhkokuumeen oireet)
- infektiot, jotka voivat olla joko bakteerin aiheuttamia, kuten virtsatieinfektiot, tai viruksen aiheuttamia, kuten vyöruusu
- maha-suolitulehdus
- influenssa
- verikokeissa näkyvä kaliumpitoisuuden kohoaminen
- ruokahalun heikentyminen
- vapina
- pahoinvointi

- poikkeava ienturvotus, ienverenvuoto ja/tai ientulehdus
- suun haavaumat
- ruoansulatusvaivat
- hiustenlähtö
- poikkeava karvoitus ja/tai karvoituksen poikkeava lisääntyminen missä tahansa kehonosassa
- väsymys.

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- yliherkkyys.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Lupkynis-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Lupkynis sisältää

- Vaikuttava aine on voklosporiini. Yksi Lupkynis- pehmeä kapseli sisältää 7,9 mg voklosporiinia.
- Muut aineet ovat:
Kapselin sisältö: etanoli, E-vitamiini (E307) -polyeteeniglykolisuksinaatti (tokofersolaani), polysorbaatti 40 ja keskipitkäketjuiset triglyseridit
Kapselin kuori: gelatiini, sorbitoli, glyseriini, puhdistettu vesi, titaanidioksidi (E171), punainen rautaoksidi (E172), keltainen rautaoksidi (E172)
Apuaine valmistuksessa: soijalesitiini

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Lupkynis 7,9 mg -kapselit ovat vaaleanpunaisia/oransseja pehmeitä kapseleita, joiden koko on noin 13 mm × 6 mm. Yksi läpipainopakkaus sisältää 18 pehmeää kapselia. Yksi kotelo sisältää 180 tai 576 pehmeää kapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

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

Latvija

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**Muut tiedonlähteet**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla

<https://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.

LIITE IV

**TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET MYYNTILUPIEN EHTOJEN
MUUTTAMISELLE**

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt voklosporiinia koskevista määräaikaista turvallisuuskatsauksista (PSUR), PRAC:n tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Kun otetaan huomioon väsymykseen liittyvät saatavilla olevat kliinisten tutkimusten tiedot, spontaanit raportit, mukaan lukien 237 tapausta, joissa ajallinen suhde on läheinen, ja 10 tapausta, joissa oireet hävisivät altistuksen loputtua, PRAC pitää syy-yhteyden mahdollisuutta voklosporiinin ja uupumuksen välillä vähintään kohtuullisena. PRAC:n arvion mukaisesti voklosporiinia sisältävien tuotteiden tuotetietoja olisi muutettava tämän mukaisesti.

Arvioituaan PRAC:n suosituksen CHMP on samaa mieltä PRAC:n yleisistä päätelmistä ja suosituksen perusteista.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Voklosporiinia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että voklosporiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan (myyntilupien) muuttamista.