

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Lupkynis 7,9 mg mjúk hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert mjúkt hylki inniheldur 7,9 mg af voklósporíni (voclosporin).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert mjúkt hylki inniheldur 21,6 mg af etanóli og 28,7 mg af sorbítóli.
Lupkynis getur innihaldið snefilmagn af sojalesítíni, sjá kafla 4.4.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Mjúkt hylki (hylki)

Bleik/appelsínugul sporöskjulaga mjúk hylki um það bil 13 mm × 6 mm að stærð.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Lupkynis er ætlað til notkunar ásamt mýcófénólatmófetíli til meðferðar fullorðinna sjúklinga með virka nýrnabólgu af völdum rauðra úlfa í flokki III, IV eða V (þ.m.t. blönduðum flokki III/V og IV/V).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með þekkingu og reynslu af greiningu og meðferð nýrnabólgu af völdum rauðra úlfa skal hefja meðferð með Lupkynis og hafa eftirlit með henni.

Skammtar

Ráðlagður skammtur er 23,7 mg (þrjú 7,9 mg mjúk hylki) tvisvar á dag.

Ráðlagt er að gefa Lupkynis með eins nálægt 12 klukkustunda millibili og hægt er og með að minnsta kosti 8 klukkustundum á milli skammta. Ef skammtur gleymist skal taka hann um leið og hægt er innan 4 klukkustunda frá því að það átti að taka hann; ef meira en 4 klukkustundir líða skal taka næsta skammt á venjulegum tíma. Ekki á að tvöfalda næsta skammt.

Lupkynis á að nota ásamt mýcófénólatmófetíli.

Læknar skulu meta árangur meðferðar eftir að minnsta kosti 24 vikur og gera viðeigandi greiningu á áhættu og ávinningi fyrir áframhaldandi meðferð.

Aðlögun skammta byggð á eGFR

Ráðlagt er að ákvarða upphafsgildi áætlaðs gaukulsíunarhraða (eGFR) áður en meðferð með voklósporíni hefst og meta hann á tveggja vikna fresti fyrsta mánuðinn og eftir það á fjögurra vikna

fresti.

Nauðsynlegt er að aðlaga skammta fyrir einstaklinga sem staðfest er að hafi minnkaðan eGFR (t.d. tvær samfelldar mælingar innan 48 klst.) sem er undir 60 ml/mín./1,73 m². Ef eGFR er áfram ≥ 60 ml/mín./1,73 m² þarf ekki að breyta skömmtum (sjá töflu 1).

Tafla 1: Ráðlagðar skammtaaðlaganir byggðar á eGFR

Staðfest minnkun eGFR frá upphafsgildi ¹	Ráðleggingar
$\geq 30\%$ minnkun	Stöðvið gjöf vöklósporíns. Þegar minnkun eGFR hefur gengið til baka skal hefja meðferð á 7,9 mg (1 hylki) tvisvar á dag og auka skammtinn eftir þoli með tilliti til nýrnastarfsemi.
$> 20\%$ og $< 30\%$ minnkun	Minnkið skammt vöklósporíns um 7,9 mg (1 hylki) tvisvar á dag. Prófið aftur innan tveggja vikna: ef minnkun eGFR hefur ekki gengið til baka skal minnka skammtinn um önnur 7,9 mg (eitt hylki) tvisvar á dag.
$\leq 20\%$ minnkun	Viðhaldið sama skammti og viðhafið eftirlit.

¹ Ef eGFR er áfram ≥ 60 ml/mín./1,73 m² er engra aðgerða þörf

Fyrir þá sjúklinga sem fá minnkaða skammta er ráðlagt að endurmeta endurheimt eGFR innan tveggja vikna. Fyrir þá sjúklinga sem fengu minnkaðan skammt vegna minnkaðs eGFR skal íhuga að auka skammtinn um 7,9 mg tvisvar á dag fyrir hverja mælingu á eGFR sem er $\geq 80\%$ af upphafsgildi en ekki má þó fara umfram upphafsskammt.

Samhliða gjöf með meðalöflugum CYP3A4-hemlum

Þegar Lupkynis er gefið samhliða miðlungsöflugum hemli cýtókróms P450 (CYP)3A4 (t.d. verapamili, flúkónazóli, diltíazemi) verður að minnka skammtinn í 15,8 mg að morgni og 7,9 mg að kvöldi (sjá kafla 4.5).

Skert lifrarstarfsemi

Fyrir sjúklinga með vægt og miðlungsmikið skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh-flokkar A og B) er ráðlagður upphafsskammtur 15,8 mg tvisvar á dag. Áhrif vöklósporíns á sjúklinga með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh-flokkur C) hafa ekki verið metin og ekki er ráðlagt að nota lyfið fyrir þennan sjúklingahóp (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ráðlagt er að fylgjast náið með nýrnastarfsemi (sjá töflu 1 og kafla 4.4). Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun Lupkynis hjá sjúklingum sem hafa upphafsgildi eGFR frá 30 til < 45 ml/mín./1,73 m². Aðeins er ráðlagt að gefa slíkum sjúklingum Lupkynis ef ávinningurinn vegur þyngra en áhættan og með 23,7 mg upphafsskammti tvisvar á dag.

Lupkynis hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (eGFR < 30 ml/mín./1,73 m²) og er notkun lyfsins ekki ráðlögð hjá þessum sjúklingum nema ávinningurinn vegi þyngra en áhættan. Ef lyfið er notað er ráðlagður upphafsskammtur 15,8 mg tvisvar á dag (sjá kafla 5.2).

Aldraðir

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með nýrnabólgu af völdum rauðra úlfa sem eru > 65 ára og engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga > 75 ára. Ekki er mælt með notkun Lupkynis fyrir sjúklinga > 75 ára (sjá kafla 5.2).

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Lupkynis hjá börnum og unglingum á aldrinum 5 til 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Notkun Lupkynis á ekki við hjá börnum yngri en 5 ára með nýrnabólgu vegna rauðra úlfa.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Gleypa á mjúku hylkin í heilu lagi og þau má taka með eða án matar. Ekki er ráðlagt að taka Lupkynis inn með greipaldini eða greipaldinsafa (sjá kafla 4.5).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Samhliða notkun voklósporíns og öflugra CYP3A4-hemla (t.d. ketókónasól, itrakónazól, klaritrómýsín) (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Eitlaæxli og önnur illkynja mein

Ónæmisbælandi lyf auka hættu á myndun eitlaæxla og annarra illkynja meina, sérstaklega í húð. Ráðlagt er að beina tilmælum til sjúklinga að forðast eða takmarka útsetningu fyrir sólarljósi og útfjólubláum geislum.

Alvarlegar sýkingar

Ónæmisbælandi lyf, þar á meðal voklósporín, geta aukið hættu á sýkingum af völdum baktería, veira, sveppa og frumdýra, þar á meðal tækifærissýkingum sem geta verið alvarlegar eða banvænar (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal náið með sjúklingum m.t.t. sýkinga á meðan á meðferð með voklósporíni stendur. Ef sýking kemur fram skal meta ávinning þess að halda áfram meðferð með voklósporíni á móti áhættunni af áframhaldandi gjöf.

Eiturverkanir á nýru

Rétt eins og á við um aðra kalsíneurínhemla hafa aukaverkanir bráðrar versnandi nýrnastarfsemi eða minnkaðs áætlaðs gauksúnsunarhraða (eGFR) sést hjá sjúklingum sem hafa verið meðhöndlaðir með voklósporíni. Minnkaður eGFR vegna minna blóðflæðis (haemodynamic reductions in eGFR) hefur sést á fyrstu fjórum vikum meðferðar með voklósporíni (sjá kafla 4.8). Þetta er hægt að meðhöndla með því að aðlaga skammta. Ráðlagt er að fylgjast reglulega með gildum eGFR (sjá kafla 4.2).

Rauðkornskímfrumnafæð

Greint hefur verið frá tilfellum rauðkornskímfrumnafæðar (PRCA) hjá sjúklingum sem fengu meðferð með öðrum kalsíneurínhemli. Allir þessir sjúklingar voru með áhættuþætti fyrir PRCA eins og sýkingu af völdum parvóveiru B19, frumkominn sjúkdóm eða samhliða meðferð sem tengist PRCA. Verkunarháttur PRCA vegna kalsíneurínhemla hefur ekki verið skýrð. Ef PRCA greinist skal íhuga að hætta gjöf Lupkynis.

Blóðkalíumhækkun

Tilkynnt hefur verið um blóðkalíumhækkun, sem getur verið alvarleg og krafist meðferðar, við notkun kalsíneurínhemla, þar á meðal voklósporíns (sjá kafla 4.8). Samhliða notkun lyfja sem tengjast blóðkalíumhækkun (t.d. kalíumsparandi þvagræsilyfja, ACE-hemla og angíótensínviðtakablokka) getur aukið hættu á blóðkalíumhækkun. Ráðlagt er að fylgjast reglulega með kalíumgildum í sermi meðan á meðferð stendur.

Háþrýstingur

Voklósporín getur valdið háþrýstingi eða leitt til versnunar hans (sjá kafla 4.8). Hafa skal eftirlit með blóðþrýstingi á tveggja vikna fresti fyrsta mánuðinn eftir að meðferð með voklósporíni er hafin og samkvæmt klíniskum ábendingum þar á eftir. Ef blóðþrýstingur hækkar svo að það hafi klínískt vægi skal fylgja ráðleggingum í töflu 2.

Tafla 2: Ráðleggingar varðandi meðhöndlun háþrýstings

Blóðþrýstingur	Ráðleggingar
Slagbilsþrýstingur > 130 og ≤ 165 mmHg og þanbilsþrýstingur > 80 og ≤ 105 mmHg	Hefja má eða aðlaga blóðþrýstingslækkandi meðferð
Blóðþrýstingur $> 165/105$ mmHg með einkennum háþrýstings	Stöðvið gjöf voklósporíns og hefjið/aðlagið blóðþrýstingslækkandi meðferð

Lenging á QT-bili

Notkun voklósporíns ásamt öðrum lyfjum sem vitað er að lengja QTc-bil getur leitt til lengingar á QT-bili sem hefur klínískt vægi. Tilteknar kringumstæður geta aukið hættu á margbreytilegum sleglahraðakti og/eða skyndidauða í tengslum við notkun lyfja sem lengja QTc-bil, þar á meðal hægtaktur, blóðkalíumlækkun eða blóðmagnesiumlækkun, samhliða notkun annarra lyfja sem lengja QTc-bil og meðfædd lenging QT-bils.

Eiturverkanir á taugar

Aukin hætta er á eiturverkanir á taugar hjá sjúklingum sem fá ónæmisbælandi lyf, þar á meðal voklósporín (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með nýjum eða versnandi taugafræðilegum einkennum hjá sjúklingum, þar á meðal flogum, skjálfta eða merkjum og einkennum sem benda til afturkræfs aftara heilakvillaheilkennis og íhuga að minnka skammta eða hætta meðferð með voklósporíni ef þau koma fram.

Skert lifrarstarfsemi

Voklósporín hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh-flokkur C) og því er það ekki ráðlagt til notkunar fyrir þennan sjúklingahóp.

Bólusetning

Ónæmisbælandi lyf geta haft áhrif á svörun við bólusetningum og bólusetningar sem framkvæmdar eru meðan á meðferð með voklósporíni stendur geta verið áhrifaminni. Forðast skal notkun lifandi, veiklaðra bóluefna.

Samhliða notkun með öðrum lyfjum

Ekki er mælt með samhliða notkun voklósporín og meðalöflugra eða öflugra CYP3A4-virkja (sjá kafla 4.5).

Öryggi og verkun voklósporíns hafa ekki verið staðfest við notkun samhliða cýklófosfamíði.

Hjálparefni

Etanól

Lyfið inniheldur 21,6 mg af alkóhóli (etanóli) í hverju mjúku hylki. 23,7 mg skammtur af Lupkynis inniheldur því 64,8 mg af etanóli. Magnið í hverjum 23,7 mg skammti af lyfinu jafngildir minna en 2 ml af bjór eða 1 ml af léttvíni. Þetta litla magn alkóhóls í lyfinu mun ekki hafa nein merkjanleg áhrif.

Sorbitól

Lyfið inniheldur 28,7 mg af sorbitóli í hverju mjúku hylki. Gera þarf ráð fyrir samanlögðum áhrifum lyfja sem gefin eru samhliða og innihalda sorbitól (eða frúktósa) og neyslu fæðu sem inniheldur sorbitól (eða frúktósa). Sorbitól í lyfjum til inntöku getur haft áhrif á aðgengi annarra lyfja til inntöku sem tekin eru inn samhliða.

Sojalesítín (mögulegar leifar úr framleiðsluferli)

Lyfið getur innihaldið sojalesítín í snefilmagni. Sjúklingar sem hafa fengið bráðaofnæmisviðbrögð við soja eða jarðhnetum megi ekki nota þetta lyf.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Voklósporín umbrotnar fyrir tilstilli CYP3A4 og er hemill p-glýkópróteins (P-gp) og fjölpeptíðs sem flytur lífrænar anjónir (OATP)1B1 og OATP1B3.

Hugsanleg áhrif annarra lyfja á útsetningu voklósporíns

Voklósporín umbrotnar fyrir tilstilli CYP3A4. Samhliða notkun lyfja eða jurtalyfja sem vitað er að hindra eða örva CYP3A4 getur haft áhrif á umbrot voklósporíns og þannig hækkað eða lækkað þétni voklósporíns í blóði.

CYP3A4-hemlar

Útsetning voklósporíns var 18,6 sinnum hærri þegar öflugi CYP3A4-hemillinn ketókónasól var til staðar miðað við þegar voklósporín var gefið eitt og sér. Ekki má gefa voklósporín samhliða öflugum CYP3A4-hemlum (t.d. ketókónasóli, itrakónazóli, klaritrómysíni) (sjá kafla 4.3).

Útsetning voklósporíns var 2,71 sinnum hærri þegar meðalöflugi CYP3A4-hemillinn verapamíl var til staðar miðað við þegar voklósporín var gefið eitt og sér. Minnka skal skammtinn niður í 15,8 mg að morgni og 7,9 mg að kvöldi þegar voklósporín er gefið samhliða meðalöflugum CYP3A4-hemli (t.d. verapamíli, flúkónazóli, erýtrómýsini, díltíazemi, greipaldini og greipaldínsafa, sjá kafla 4.2).

Vægir CYP3A4-hemlar geta aukið útsetningu voklósporíns en engar *in vivo* rannsóknir hafa verið gerðar. Ekki þarf að aðlaga skammta þegar voklósporín er gefið samhliða vægum CYP3A4-hemlum en ráðlagt er að viðhafa aukalegt eftirlit með áætluðum gauksinsunarahraða (eGFR) við upphaf meðferðar með vægum CYP3A4-hemli.

CYP3A4-virkjar

Útsetning fyrir voklósporíni var 87% minni og hámarksþétni (C_{max}) var 68% lægri þegar öflugi CYP3A4-virkirinn rifampísín (600 mg einu sinni á dag í 10 daga samfelld) var til staðar miðað við voklósporín gefið eitt og sér. Einnig er reiknað með því að samhliða gjöf margra skammta miðlungsöfluga CYP3A4-virkja leiði til minnkunar á útsetningu voklósporíns sem skiptir máli klínískt.

Ekki er mælt með því að gefa öfluga og miðlungsöfluga CYP3A4-virkja (t.d. karbamazepín, fenóbarbital, rifampísín, jóhannesarjurt, efavírenz) samhliða voklósporíni (sjá kafla 4.4). Vægir virkjar CYP3A4 geta einnig leitt til minnkaðrar útsetningar og hugsanlega minnkaðrar verkunar, en klínískt vægi er óþekkt.

Hugsanleg áhrif voklósporíns á útsetningu annarra lyfja

Hvarfefni P-gp

Voklósporín er hemill p-glýkópróteins (P-gp). Samhliða gjöf voklósporíns og margra skammta af digoxíni hækkaði C_{max} 1,51-falt og flatarmál undir ferli (AUC) 1,25-falt. Gæta skal varúðar við samhliða gjöf voklósporíns og næmra P-gh hvarfefna, sérstaklega þeirra sem hafa þröngan lækningalegan stuðul (t.d. digoxín, dabigatran etexilat, fexofenadin) og hafa skal viðeigandi eftirlit með sjúklingum samkvæmt leiðbeiningum í viðkomandi lyfjaupplýsingum.

Hvarfefni OATP1B1/OATP1B3

Voklósporín er hemill flutningspróteína OATP1B1 og OATP1B3. Í einni klínískri rannsókn hækkaði samhliða gjöf staks 40 mg skammts af simvastatíni með 23,7 mg af voklósporíni tvisvar á dag $C_{\max}$ og AUC virka umbrotsefnis simvastatínsýru (næms hvarfefnis OATP1B1/OATP1B3) 3,1-falt og 1,8-falt, í sömu röð. Í sömu rannsókn var útsetning upprunalyfsins simvastatíns (sem er einnig hvarfefni BCRP) óbreytt hvað varðar AUC en $C_{\max}$ hækkaði 1,6-falt, sem hugsanlega má rekja til milliverkunar milli BCRP í þörmum og voklósporíns. Hafa skal eftirlit með aukaverkunum á borð við vöðvakvilla og rákvöðvalýsu hjá sjúklingum þegar hvarfefni OATP1B1/OATP1B3 (t.d. simvastatín, atorvastatín, pravastatín, rosuvastatín) eru notuð samhliða voklósporíni.

Hvarfefni BCRP

Voklósporín hamlar BCRP (breast cancer resistance protein) *in vitro*. Ekki er hægt að útiloka klínískt marktæka hömlun BCRP í þörmum og voklósporín getur aukið þéttni þessara hvarfefna *in vivo*. Fylgjast skal með notkun BCRP hvarfefna þar sem lítil breyting á þéttni getur leitt til alvarlegra eiturverkana (t.d. rosuvastatín) þegar það er notað samhliða voklósporíni.

Mýcófénólatmófetíl

Samhliða gjöf voklósporíns og mýcófénólatmófetíls hafði engin klínískt marktæk áhrif á þéttni mýcófénólsýru í blóði.

Hvarfefni CYP3A4

Gjöf margra skammta af voklósporíni til inntöku (0,4 mg/kg tvisvar á dag) hafði engin klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf næma CYP3A4-hvarfefnisins mídazólams.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar (innan við 300 þunganir) liggja fyrir um notkun voklósporín á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Lupkynis er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

Brjóstagjöf

Í rannsókn á 12 mjólkandi einstaklingum var stærsti áætlaði skammtur voklósporíns sem barn eingöngu á brjósti tók inn 1,4% af þyngdaraðlöguðum skammti móður (sjá kafla 5.2). Áhrif voklósporíns á nýbura/ungbörn eru ekki þekkt.

Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Lupkynis.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif voklósporíns á frjósemi manna. Í dýrarannsóknnum sáust breytingar á æxlunarfærum karlkyns dýra sem tengdust voklósporíni (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Lupkynis hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á upplýsingum um öryggi

Algengustu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um við notkun voklósporíns eru minnkaður áætlaður gaukulsíunarhraði (eGFR) (26,2%) og háþrýstingur (19,1%).

Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar sem tilkynnt var um við notkun voklósporíns voru sýkingar (10,1%), bráð nýrnaskemmd (3%) og háþrýstingur (1,9%).

Á fyrstu fjórum vikum meðferðar með voklósporíni er minnkaður eGFR vegna minna blóðflæðis (haemodynamic reductions in eGFR) algengur en nær síðan jafnvægi jafnvel þótt meðferð sé haldið áfram (sjá kafla 4.4).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem komu fram hjá sjúklingum með nýrnabólgu af völdum rauðra úlfa sem fengu ráðlagðan skammt af voklósporíni með miðgildi meðferðarlengdar 1 ár í tveimur klínískum rannsóknum með samanburði við lyfleysu og/eða notkun eftir markaðssetningu eru teknar saman í töflu 3.

Allar aukaverkanir eru taldar upp eftir líffærakerfum (SOC) og tíðni: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Tafla 3: Aukaverkanir

Líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar	Tíðni ekki þekkt
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking í efri hluta öndunarvegna ¹	Lungnabólga Inflúensa Ristill (herpes zoster) Maga- og garnabólga Þvagfærasýking	
Blóð og eitlar	Blóðleysi		
Ónæmiskerfi			Ofnæmi
Efnaskipti og næring		Blóðkalíumhækkun Minnkuð matarlyst	
Taugakerfi	Höfuðverkur	Flog Skjálfti	
Æðar	Háþrýstingur ²		
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Hósti		
Meltingarfæri	Niðurgangur Kviðverkur ³	Ógleði Ofvöxtur í tannholdi ⁴ Meltingartruflun Munnangur	
Húð og undirhúð		Hármissir Hárofvöxtur ⁵	
Nýru og þvagfæri	Minnkaður gaukulsíunarhraði ^{6,7}	Bráður nýrnasjúkdómur ⁶ Bráðar nýrnaskemmdir ⁶	

¹ Þar á meðal: veirusýking í efri hluta öndunarvegna og bakteríusýking í efri hluta öndunarvegna

² Þar á meðal: hækkaður blóðþrýstingur, hækkaður þanbilsþrýstingur, þanbilsháþrýstingur

³ Þar á meðal: verkur í efri hluta kviðarhols, óþægindi í kvið

⁴ Þar á meðal: tannholdsbólga, blæðing í tannholdi, ofstækkun tannholds

- ⁵ Þar á meðal: ofhæring, ofloðna
⁶ Þar á meðal skert nýrnastarfsemi
⁷ Þar á meðal hækkuð kreatínínigildi í blóði

Lýsing á völdum aukaverkunum

Sýkingar

Heildartíðni sýkinga var 62,2% í hópnum sem fékk vöklósporín og 54,9% í hópnum sem fékk lyfleysu. Þær sýkingar sem komu fram hjá að minnsta kosti 5% sjúklinga sem fengu vöklósporín og að minnsta kosti 1% oft en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu voru þvagfærasýking, veirusýking í efri hluta öndunarvegna, ristill og maga- og garnabólga. Alvarlegar sýkingar komu fyrir hjá 10,1% sjúklinga sem fengu vöklósporín og 10,2% sem fengu lyfleysu; algengastar voru lungnabólga (vöklósporín 4,1%, lyfleysa 3,8%), maga- og garnabólga (vöklósporín 1,5%, lyfleysa 0,4%) og þvagfærasýking (vöklósporín 1,1%, lyfleysa 0,4%). Alvarlegar tækifærissýkingar komu fyrir hjá 1,1% sjúklinga sem fengu vöklósporín og 0,8% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Banvænar sýkingar komu fyrir hjá 0,7% sjúklinga sem fengu vöklósporín og 0,8% sjúklinga sem fengu lyfleysu (sjá kafla 4.4).

Eiturverkanir á nýru

Aukaverkanir sem bentu til eiturverkana á nýru, sem voru $\geq 1\%$ tíðari með vöklósporíni en lyfleysu, voru minnkaðar eGFR (26,2% miðað við 9,4%), skert nýrnastarfsemi (5,6% miðað við 2,6%), bráð nýrnaskemmd (3,4% miðað við 0,8%) og blóðkalíumhækkun (1,9% miðað við 0,8%). Tilkynnt var um alvarlegar aukaverkanir hjá 5,2% sjúklinga sem fengu vöklósporín og 3,4% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Algengustu aukaverkanirnar sem leiddu til breytinga á skömmtum (minnkun skammts eða tímabundið hlé) voru minnkaðar eGFR (vöklósporín 23,6%, lyfleysa 6,8%), skert nýrnastarfsemi (vöklósporín 3,0%, lyfleysa 0,8%) og bráð nýrnaskemmd (vöklósporín 0,7%, lyfleysa 0%). Algengustu aukaverkanirnar sem leiddu til þess að gjöf lyfsins var hætt fyrir fullt og allt voru minnkaðar eGFR (vöklósporín 3,7%, lyfleysa 1,9%) og skert nýrnastarfsemi (vöklósporín 1,9%, lyfleysa 1,5%). Í kjölfar lækkunar á eGFR var miðgildi tíma fram að bata 49 dagar hjá sjúklingum á vöklósporíni með lækkun á eGFR $\geq 20\%$. Á sama hátt var miðgildi tíma fram að bata 102 dagar hjá sjúklingum á vöklósporíni með lækkun á eGFR $\geq 30\%$.

Háþrýstingur

Tilkynnt var um háþrýsting hjá 19,1% sjúklinga sem fengu vöklósporín og 8,6% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Tíðni háþrýstings var hæst fyrstu 4 vikur meðferðar með vöklósporíni og lækkaði svo. Háþrýstingurinn var alvarlegur hjá 1,1% sjúklinga sem fengu vöklósporín og 0,8% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Alvarlegur háþrýstingur kom fyrir hjá 1,9% sjúklinga sem fengu vöklósporín og 0,4% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Langtímaútsætning (allt að 36 mánuðir)

Mynstur aukaverkana við áframhaldandi meðferð (í 12 til 36 mánuði) var í samræmi við það sem sást á fyrsta ári meðferðar en hins vegar var tíðni langflestra aukaverkana lægri á næstu árum. Heildartíðni sýkinga var 49,1% í hópnum sem fékk vöklósporín og 43,0% í hópnum sem fékk lyfleysu. Þær sýkingar sem komu fram hjá að minnsta kosti 5% sjúklinga sem fengu vöklósporín og að minnsta kosti 1% oft en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu voru þvagfærasýking, sýking í efri hluta öndunarvegna, veirusýking í efri hluta öndunarvegna og maga- og garnabólga. Alvarlegar sýkingar komu fyrir hjá 6,9% sjúklinga sem fengu vöklósporín og 8,0% sem fengu lyfleysu; algengastar voru kórónuveirusýking (vöklósporín 1,7%, lyfleysa 5,0%) og lungnabólga af völdum veiru (vöklósporín 1,7%, lyfleysa 0%). Aukaverkanir sem bentu til eiturverkana á nýru og komu oft fram með vöklósporíni en lyfleysu voru minnkaðar eGFR (10,3% miðað við 5,0%) og skert nýrnastarfsemi (3,4% miðað við 2,0%). Tilkynnt var um háþrýsting hjá 8,6% sjúklinga sem fengu vöklósporín og 7,0% sjúklinga sem fengu lyfleysu.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að

tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Greint hefur verið frá tilvikum um ofskömmtnun voklósporíns fyrir slysi; einkenni voru meðal annars skjálfti og hraðtaktur. Í rannsókn á milliverkunum með heilbrigðum sjálfboðaliðum leiddi samhliða gjöf ketókónasóls og voklósporíns til 18,6-faldrar aukningar á útsetningu voklósporíns og aukning á kreatíníni í sermi, minnkun á magnesíum í sermi og hækkaður blóðþrýstingur sáust. Einkenni ofskömmtnunar með öðrum kalsíneurínhemlum (sem sáust þó ekki með voklósporíni) eru meðal annars höfuðverkur, ógleði og uppköst, sýkingar, ofsakláði, svefnhöfði, breytingar á söltum og aukning á þvagefni í blóði og alanínamínótranserasa.

Engin sértæk mótefni gegn voklósporínmeðferð eru fáanleg. Ef ofskömmtnun á sér stað skal beita almennri stuðningsmeðferð og meðhöndla einkenni, þar á meðal með tímabundinni stöðvun meðferðar með voklósporín og mati á þvagefni í blóði, kreatíníni í sermi, eGFR og gildum alanínamínótranserasa.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Ónæmisbælandi lyf, kalsíneurínhemlar, ATC-flokkur: L04AD03

Verkunarháttur

Voklósporín er ónæmisbælandi kalsíneurínhemill sem hamlar kalsíneuríni á skammtaháðan hátt upp að hámarki 1,0 mg/kg. Virkjun eitifrumna felur í sér aukna innanfrumubéttni kalsíums. Kalsíneurín er kalsíum-/kalmódúlínháður fosfatasi og virkni hans er nauðsynleg fyrir virkjun T-frumu eitifrumubodaframleiðslu og fjölgun. Ónæmisbælandi virknin leiðir til hömlunar á fjölgun eitifrumna, frumubodaframleiðslu T-frumna og tjáningu yfirborðsmótefnavaka T-frumuvirkjunar.

Lyfhrif

Raflífeðlisfræði hjartans

Í slembiraðaðri stakskammtarannsókn með lyfleysu og virkum samanburði (moxifloxacín 400 mg) með hliðstæðri hönnun sáust skammtaháð áhrif á lengingu QT-bils með voklósporíni við 0,5 mg/kg til 4,5 mg/kg skammta (allt að 9-föld útsetning á við meðferðarskammta). Skammtaháð áhrif á lengingu QT-bils sáust, þar sem tími að hámarksaukningu QTc-bils var 4 til 6 klukkustundum eftir skammt fyrir mismunandi skammtastærðir. Mestu meðalbreytingar á QTcF frá upphafsgildi, m.t.t. lyfleysu, eftir 0,5 mg/kg, 1,5 mg/kg, 3,0 mg/kg og 4,5 mg/kg skammt voru 6,4 msek., 17,5 msek, 25,7 msek. og 34,6 msek, í sömu röð.

Í aðskilinni víxlrannsókn með slembiröðun og samanburði við lyfleysu með 31 heilbrigðum einstaklingi sáust engar stórar hækkningar á meðalgildum (þ.e. > 20 msek.) eftir 7 daga meðferð með voklósporíni 0,3 mg/kg, 0,5 mg/kg og 1,5 mg/kg tvisvar á dag (um það bil 6-föld útsetning á við meðferðarskammta). Verkunarháttur QT-lengingaráhrifanna sem sást í rannsóknum með stökum skammti og mörgum skammti eru óþekkt.

Samkvæmt gögnum um sjúklinga með nýrnabólgu af völdum rauðra úlfa sem fengu 23,7 mg eða 39,5 mg af voklósporíni tvisvar á dag sýndi aðhvarfsgreining á QTcF-breytingu frá upphafsgildi m.t.t. lyfleysu lága neikvæða hallatölu (−0,065344 msek./ng/ml) sem ekki var tölfræðilega frábrugðin hallatölunni 0 (p = 0,1042).

Verkun og öryggi

Öryggi og verkun voklósporíns voru rannsökuð í tveimur samanburðarrannsóknum með lyfleysu (AURORA 1 og AURA-LV) með sjúklingum með nýrnabólgu af völdum rauðra úlfa í flokki III eða IV (einum og sér eða ásamt flokki V) eða einungis í flokki V. Allir sjúklingar fengu grunnmeðferð með mýcófénólatmófetíli (2 g á dag) og barksterum (allt að samtals 1 g af metýlprednisólóni með inndælingu í bláæð á dögum 1 og 2 og í kjölfarið upphafsskammt barkstera til inntöku sem nam 25 mg á dag (eða 20 mg á dag ef líkamsþyngd var < 45 kg), með minnkun í þrepum niður í 2,5 mg á dag í viku 16.

Sjúklingar sem luku AURORA 1-rannsókninni gátu haldið áfram í 2 ára framhaldsrannsókn (AURORA 2).

3. stigs AURORA 1

AURORA 1-rannsóknin var 3. stigs framsýn, tvíblind rannsókn með slembiröðun þar sem 23,7 mg (sem samsvara 0,37 mg/kg skammti) af voklósporíni tvisvar á dag (n = 179) var borið saman við lyfleysu (n = 178) á 52 vikna meðferðartímabili. Gott jafnvægi var milli lýðfræðilegra einkenna sjúklinga í meðferðarhópnum tveimur í rannsókninni. Meðalaldur var 33 ár (18 til 72 ár) og meirihluti sjúklinganna var kvenkyns (87,7%), þar af 81,8% á barneignaraldri.

Flestir sjúklinganna voru hvítir (36,1%) eða af asískum uppruna (30,5%) og um það bil einn þriðji meðferðarhópsins var af rómönskum uppruna. Meðalþyngd var 66,5 kg (frá 36 kg til 142 kg). Miðgildi tíma frá greiningu rauðra úlfa var 5,0 ár og miðgildi tíma frá greiningu nýrnabólgu af völdum rauðra úlfa var 2,0 ár.

Áður en þeir byrjuðu í AURORA 1 rannsókninni höfðu flestir sjúklingar (98%) áður fengið meðferð við nýrnabólgu af völdum rauðra úlfa og tóku um 55% sjúklinganna mýcófénólatmófetíl við skimun. Hlutfall sjúklinga sem ekki höfðu fengið meðferð við nýrnabólgu af völdum rauðra úlfa var mjög lágt (2%).

Fleiri sjúklingar í hópnum sem fékk voklósporín náðu aðalendapunkti nýrnasvörunar en sjúklingar í hópnum sem fékk lyfleysu (tafla 4).

Tafla 4: AURORA 1 – samantekt á helstu endapunktum verkunar

	Voklósporín (n = 179) n (%)	Lyfleysa (n = 178) n (%)	Líkindahlutfall miðað við lyfleysu (95% CI)	p-gildi
Nýrnasvörun í viku 52	73 (40,8)	40 (22,5)	2,65 (1,64; 4,27)	< 0,001
Nýrnasvörun í viku 24	58 (32,4)	35 (19,7)	2,23 (1,34; 3,72)	= 0,002
Nýrnasvörun að hluta til* í viku 24	126 (70,4)	89 (50,0)	2,43 (1,56; 3,79)	< 0,001
Nýrnasvörun að hluta til* í viku 52	125 (69,8)	92 (51,7)	2,26 (1,45; 3,51)	< 0,001

*Nýrnasvörun að hluta til skilgreind sem 50% lækkun á hlutfalli próteins og kreatíníns í þvagi.

Athugasemdir: CI = öryggisbil

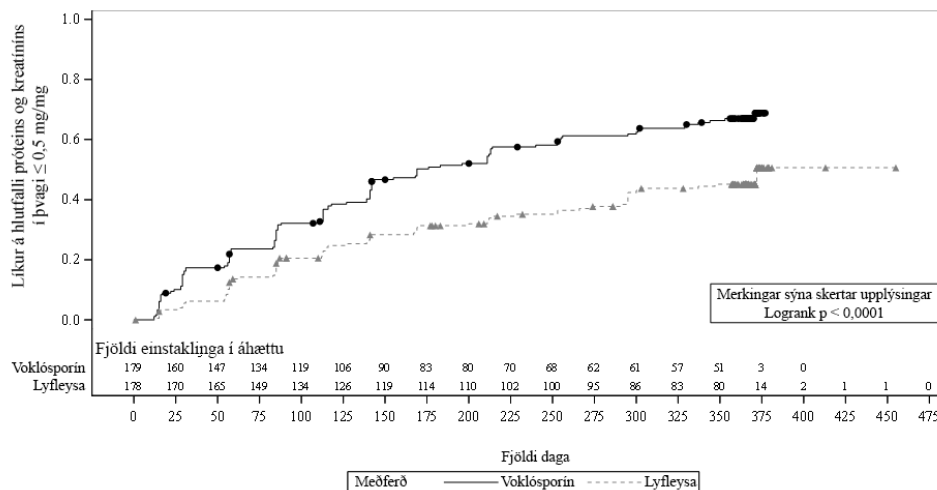
Heildarhlutfall sjúklinga sem náðu hverjum hluta sem var metinn fyrir aðalendapunktinn eftir 52 vikur í hópnum sem fékk voklósporín miðað við lyfleysu var:

- hlutfall próteins og kreatíníns í þvagi (UPCR) $\leq$ 0,5 mg/mg: 45,3% á móti 23,0%
- með eðlilega og stöðuga nýrnastarfsemi (skilgreind sem $\text{eGFR} \geq 60 \text{ ml/mín.}/1,73 \text{ m}^2$ eða engin staðfest lækkun á eGFR frá upphafsgildi $> 20\%$): 82,1% á móti 75,8%

- með stöðugum lágum skammti af sterum (ekki meira en 10 mg í ≥ 3 samfellda daga eða í ≥ 7 daga samtals í vikum 44 til 52): 87,2% á móti 85,4%
- og fengu engin neyðarlyf við nýrnabólgu af völdum rauðraúlfa: 91,1% á móti 86,5%

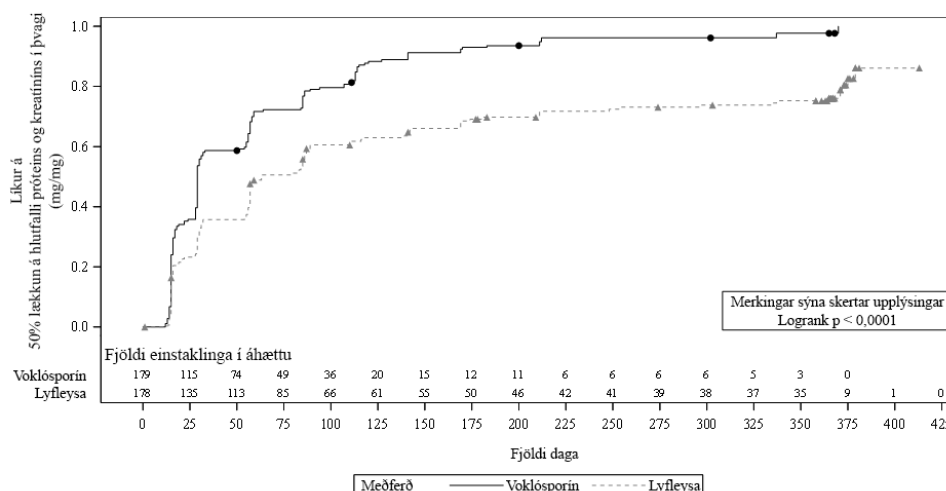
Fleiri sjúklingar í hópnum sem fékk voklósporín en hópnum sem fékk lyfleysu náðu hlutfalli próteins og kreatínins $\leq 0,5$ mg/mg (64,8% miðað við 43,8%) og tími að hlutfalli próteins og kreatínins $\leq 0,5$ mg/mg var marktækt styttri fyrir meðferð með voklósporíni (miðgildistími: 169 dagar miðað við 372 daga fyrir lyfleysu; hættuhlutfall 2,02; 95% CI: 1,51, 2,70; $p < 0,001$).

Mynd 1: Kaplan-Meier-ferill tíma (daga) að hlutfalli próteins og kreatínins í þvagi $\leq 0,5$ mg/mg



Tími að 50% lækkun hlutfalls próteins og kreatínins í þvagi var marktækt styttri fyrir hópinn sem fékk voklósporín en hópinn sem fékk lyfleysu (hættuhlutfall 2,05; 95% CI: 1,62, 2,60; $p < 0,001$). Miðgildi tíma að 50% lækkunar á hlutfalli próteins og kreatínins í þvagi var 29 dagar fyrir voklósporín miðað við 63 daga fyrir lyfleysu (mynd 2).

Mynd 2: Kaplan-Meier-ferill tíma (daga) að 50% lækkun hlutfalls próteins og kreatínins miðað við upphafsgildi



Hjá meira en 80% sjúklinga í AURORA 1-rannsókninni náðist lækkun á skammti barkstera til inntöku í $\leq 2,5$ mg á dag í viku 24 og hjá meira en 75% sjúklinga hélst þessi skammtur til viku 52.

3. stigs AURORA 2

AURORA 2-rannsóknin var framhaldsrannsókn til að meta langtímaöryggi og -verkun voklósporíns hjá sjúklingum sem luku meðferð í AURORA 1-rannsókninni. Sjúklingar héldu áfram sömu meðferð með sama skammti af voklósporíni ($n = 116$) eða lyfleysu ($n = 100$) og í lok AURORA 1 og héldu

meðferðinni áfram í 2 ár til viðbótar. Meira en 85% sjúklinga luku rannsókninni (voklósporín: 87,1%, lyfleysa 85,0%); 79,3% sjúklinga sem fengu voklósporín og 73% sjúklinga sem fengu lyfleysu voru enn í rannsóknarmeðferð við lok rannsóknarinnar.

Hlutfall sjúklinga með nýrnasvörun í mánuði 36 var 33% (59/179) hjá hópnum sem fékk voklósporín og 22% (39/178) hjá hópnum sem fékk lyfleysu (meðferðarþýði, AURORA 1) og 51% (59/116) hjá hópnum sem fékk voklósporín og 39% (39/100) hjá hópnum sem fékk lyfleysu (meðferðarþýði, AURORA 2).

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Lupkynis hjá einum eða fleiri undirhópum barna við nýrnabólgu af völdum rauðra úlfa (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Eftir inntöku (23,7 mg af voklósporíni tvisvar á dag) er miðgildistími að hámarksþéttni í heilblóði (C_{max}) 1,5 klukkustundir (0,75 til 2 klukkustundir). Með tveimur skömmtum á dag nær voklósporín jafnvægi eftir 6 daga og voklósporín safnast upp um það bil tvöfalt miðað við stakan skammt. Við jafnvægi voru meðaltal C_{max} í heilblóði og lággildi fyrir skammt fyrir voklósporín 120 ng/ml (32% CV) og 15,0 ng/ml (49% CV), í sömu röð. *In vitro* gögn um hvort voklósporín sé hvarfefni útflæðisflutningspróteinanna P-gp eða BCRP skera ekki úr um það en ekki er reiknað með klínískum áhrifum hemla P-gp/BCRP sem skipta máli.

Gjöf voklósporíns með mat minnkaði bæði hraða og umfang frásogs. C_{max} og AUC voklósporíns lækkuðu um 53% og 25% þegar það var gefið með fiturikum mat og um 29% og 15% þegar það var gefið með fitusnauðum mat. Þessar breytingar voru ekki álitnar hafa klíníska þýðingu. Því má taka voklósporín með eða án matar.

Dreifing

Próteinbinding voklósporín í plasma er 97%. Voklósporín fer í miklum mæli inn í rauð blóðkorn og dreifing milli heilblóðs og blóðvökva er háð þéttni og hitastigi. Þýðisgreining á lyfjahvörfum í sjúklingum sýndi 2.154 l dreifingarrúmmál (V_{ss}/F).

Umbrot

Voklósporín umbrotnar í miklum mæli, fyrst og fremst fyrir tilstilli CYP3A4 til að mynda oxandi umbrotsefni. Voklósporín er helsta efnið sem er óbundið eftir stakan skammt af [^{14}C]-voklósporíni. Eitt meginumbrotsefni sást í heilblóði manna og var það 16,7% af heildarútsetningu. Ekki er reiknað með því að meginumbrotsefnið eigi þátt í lyfjafræðilegri virkni voklósporíns þar sem það hafði um 8-falt minni virkni í mælingu á fjölgun eítílfrumna og hefur minni útsetningu en voklósporín.

Brotthvarf

Meðalúthreinsun við jafnvægi (CL_{ss}/F) eftir 23,7 mg af voklósporíni tvisvar á dag er 63,6 l/klst. (37,5% CV). Meðaltal lokahelmingunartíma ($t_{1/2}$) við jafnvægi er um það bil 30 klukkustundir (24,9 til 36,5 klukkustundir).

Eftir stakan 70 mg skammt af [^{14}C]-voklósporíni til inntöku komu 94,8% af geislavirku efni fram 168 klukkustundum eftir skammt: 92,7% komu fram í hægðum (þar af 5% sem óbreytt voklósporín) og 2,1% komu fram í þvagi (þar af 0,25% sem óbreytt voklósporín).

Línulegt/ólinulegt samband

Hjá heilbrigðum þátttakendum var ólinulegt samband milli skammts og útsetningar á neðra sviði skammtabilsins sem var rannsakað (0,25 mg/kg til 1,5 mg/kg tvisvar á dag), sem hafði tiltölulega lítil áhrif á lyfjahvörf. Skammtahlutfallsstuðull var alltaf minni en 1,5. Þetta ólinulega samband hefur ekki sést á skammtabilinu sem rannsakað var fyrir sjúklinga með nýrnabólgu af völdum rauðra úlfa.

Lyfjahvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Skert nýrnastarfsemi

Í klínískum rannsóknum var fylgst með nýrnastarfsemi með áætluðum gaukulsíunarhraða (eGFR) og skammtar voru aðlagðir á grundvelli fyrir fram skilgreindrar rannsóknaráætlun um skammtaaðlögun. Upphafsgildi eGFR skráðra sjúklinga með nýrnabólgu af völdum rauðra úlfa var > 45 ml/mín./1,73 m². Skammtaaðlaganir þurftu að fylgja ráðleggingum sem koma fram í töflu 1.

Sérstök rannsókn á skertri nýrnastarfsemi sýndi að eftir stakan og marga skammta af voklósporíni voru C_{max} og AUC álíka hjá sjálfboðaliðum með vægt (kreatínínúthreinsun (CL_{Cr}) 60 ml/mín. til 89 ml/mín. samkvæmt mati með Cockcroft Gault) og miðlungsmikið (CL_{Cr} 30 ml/mín. til 59 ml/mín.) skerta nýrnastarfsemi miðað við sjálfboðaliða með eðlilega nýrnastarfsemi (CL_{Cr} $\geq$ 90 ml/mín.). Eftir stakan skammt af voklósporíni hjá sjálfboðaliðum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (CL_{Cr} $<$ 30 ml/mín.) hækkuðu C_{max} og AUC 1,5-falt og 1,7-falt, í sömu röð. Áhrif nýrnasjúkdóms á lokastigi með eða án blóðskilunar á lyfjahvörf voklósporíns eru óþekkt (sjá kafla 4.2).

Skert lifrastarfsemi

Í sérstakri rannsókn á skertri lifrastarfsemi var gerður samanburður á altækri útsetningu voklósporíns hjá sjúklingum með vægt eða meðalmikið skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh A og B, í sömu röð) miðað við heilbrigðan samanburðarhóp með eðlilega lifrastarfsemi. Hjá sjúklingum með vægt og miðlungsmikið skerta lifrastarfsemi hækkuðu C_{max} og AUC₀₋₄₈ voklósporíns 1,5-falt og u.þ.b. tvöfalt, í sömu röð (sjá kafla 4.2). Voklósporín hefur ekki verið metið hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrastarfsemi (Child-Pugh C) og ekki er mælt með notkun þess fyrir slíka sjúklinga (sjá kafla 4.4).

Aldur, kynferði, kynþáttur og líkamsþyngd

Þýðisgreiningar á lyfjahvörfum sem báru mat á áhrif aldurs, kynferðis, kynþátta og líkamsþyngdar bentu ekki til neinna áhrifa þessara hjábreyta á útsetningu voklósporíns sem hafa klínískt vægi.

Brjóstagið

Eftir stakan 23,7 mg skammt af voklósporíni hjá mjólkandi sjálfboðaliðum (sjá kafla 4.6), skilst að meðaltali 0,00472 mg af voklósporíni út í brjóstamjólk á 48 klst., þar sem 80% skilst út innan 12 klst. Gögn sýndu að útsetningarhlutfall voklósporíns í mjólk og blóði hjá móður var á bilinu 0,42 til 0,95. Fyrir brjóstamjólk sem var 200 ml/kg/dag var hæsti hlutfallslegur skammtur ungbarna 1,4% af þyngdaraðlöguðum skammti móður.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Aukaverkanir sem ekki komu fram í klínískum rannsóknum en sáust hjá dýrum við skömmtun sem er svipuð meðferðarskömmtun og skipta hugsanlega máli við klíníska notkun, voru sem hér segir:

Dýrarrannsóknir með endurteknum skömmtum hafa sýnt taugavefjafræðileg merki um tróðfrumnafjölgun og æðaíferð (perivascular infiltrates) í heila og mænu hjá rottum en ekki hundum eða öpum. Þessar niðurstöður sáust ekki við skammta sem voru u.þ.b. 0,3-faldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn, sem er 23,7 mg af voklósporíni tvisvar á dag á grundvelli útsetningar lyfsins (AUC).

Í 39 vikna rannsókn á eiturverkunum hjá cynomolgus-öpum með inntöku sáust illkynja eítillæxli við 150 mg/kg skammt á dag (um það bil 4-sinn og 7-sinn yfir ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn, samkvæmt útsetningu lyfsins (AUC), fyrir karl- og kvendýr, í sömu röð). Við þessa skammta var meiri ónæmisbæling hjá öpum þar sem hámarksgildi kalsíneurínhömlunar (E_{max}) voru hærri en

80%. Mörk engra merkjanlegra aukaverkana (no-observed-adverse-effect level, NOAEL) voru 75 mg/kg á dag (u.þ.b. 4-faldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn, á grundvelli útsetningar lyfsins (AUC), fyrir karldýr og kvendýr).

Engin stökkbreytandi áhrif eða eituráhrif á erfðaeefni sáust vegna voklósporíns í hefðbundnum rannsóknum á eiturverkunum á erfðaeefni.

Í 2 ára rannsókn á músum á krabbameinsvaldandi áhrifum voklósporíns til inntöku, sást hærri tíðni illkynja eitilfrumuæxla við stærsta skammt sem var prófaður (30 mg/kg á dag; um það bil 7,5-faldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn samkvæmt útsetningu lyfsins (AUC)). Þessi niðurstaða er talin afleiðing af ónæmisbælingu tengdri voklósporíni. NOAEL var 10 mg/kg á dag (u.þ.b. einfaldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn, samkvæmt útsetningu lyfsins (AUC)).

Í frjósemisrannsókn á rottum með 50:50 blöndu voklósporíns og cis-hverfu þess sáust lækkanir á þyngd æxlunarfæra karldýra, þar á meðal eistalyppurófu, eistalyppu, sáðblöðru, blöðruhálskirtli og eistum við 25 mg/kg skammt á dag. NOAEL fyrir þessar niðurstöður var 10 mg/kg á dag (u.þ.b. 5-faldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn, samkvæmt útsetningu lyfsins (AUC)). Ekki sáust áhrif á mökunar- og frjósemisbreytur, hreyfanleika, fjölda og þéttni sæðisfrumna, fjölda stiga í gangferli á 14 dögum og keisaraskurðsbreytum. Einnig sáust lægri þyngdir á blöðruhálskirtli og eistum í 13 vikna og 26 vikna rannsóknum á eiturverkunum með endurteknum skömmtum af 50:50 blöndu voklósporíns og cis-hverfu þess til inntöku við 25 mg/kg skammta á dag og 10 mg/kg skammta á dag, eða 18-faldan og 7-faldan ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn samkvæmt útsetningu lyfsins (AUC). NOAEL fyrir þessar verkanir í 26 vikna rannsókn með endurteknum skömmtum var 2,5 mg/kg á dag (u.þ.b. einfaldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn, samkvæmt útsetningu lyfsins (AUC)).

Rannsóknir á þroska fósturvísis og fósturs voru gerðar með 50:50 blöndu voklósporíns og cis-hverfu þess hjá bæði rottum og kaninum og með voklósporíni hjá kaninum. Eiturverkanir á fósturvísi og fóstur sáust aðeins við skammta sem tengdust eiturverkunum á móður (við u.þ.b. 15-falda og 1-faldan ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn samkvæmt útsetningu lyfsins (AUC) fyrir rottur og kanínur, í sömu röð). Áhrif á móður voru meðal annars breytingar á líkamsþyngd og/éða bólgni mjólkurkirtlar en áhrif á fóstur voru örlítill minnkun líkamsþyngdar og tengd frávik á þroska beinagrindar. Engin vanskapandi áhrif sáust í rannsóknunum. NOAEL var 10 mg/kg á dag hjá rottum og 1 mg/kg á dag hjá kaninum (u.þ.b. 7-faldur og 0,01-faldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn, samkvæmt útsetningu lyfsins (AUC), fyrir rottur og kanínur, í sömu röð).

Í þroskarannsókn á rottum fyrir og eftir burð töfðu eiturverkanir á móður við 25 mg/kg skammt á dag með 50:50 blöndu voklósporíns og cis-hverfu þess (u.þ.b. 17-faldan ráðlagðan hámarksskammt fyrir menn, samkvæmt útsetningu lyfsins (AUC)) fyrir goti (erfiðleikar við got) sem leiddi til fækkunar á meðalfjölda unga sem voru gotnir og lifunar unga í hverju goti. Þessi skammtur tengdist eiturverkunum hjá móður byggt á minni aukningu á líkamsþyngd. Engar aukaverkanir sáust hjá móður eða ungum þeirra við skammta sem voru u.þ.b. 3-faldur ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn eða minni (samkvæmt útsetningu lyfsins (AUC) með 10 mg/kg NOAEL skammti til inntöku á dag fyrir móður). Engin áhrif sáust á atferlisfræðilegan eða líkamlegan þroska eða æxlunargetu karlkyns eða kvenkyns unga. Skammtur án áhrifa á burð og lifun unga var 10 mg/kg á dag.

Geislavirkni frá lyfinu dreifðist hratt út í mjólk eftir inntöku mjólkandi rotta á [¹⁴C]-voklósporíni. Þegar lyf greinist í mjólk dýra er líklegt að hún sé einnig til staðar í mjólk manna.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis

Etanól

E-vítamín (E307), pólýetýlenglýkólsúksínat (tókófersólan)

Pólýsorbit 40
Meðallangar keðjur þríglýseríða

Hylkisskel

Gelatín
Sorbitól
Glýserín
Hreinsað vatn
Títantvíoxíð (E171)
Rautt járnnoxíð (E172)
Gult járnnoxíð (E172)

Hjálparefni við framleiðslu

Sojalesítín

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við

6.3 Geymsluþol

3 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum þynnum til varnar gegn raka.

6.5 Gerð fláts og innihald

Mjúk hylki eru í kaldmótuðum álþynnum með lagskiptri bakhlið og lokunarefnum sem eru hitainnsiglið saman. Hver þynnupakkning inniheldur 18 mjúk hylki. Hver askja inniheldur 180 eða 576 mjúk hylki.

Ekki er víst að báðar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1678/001 (180 mjúk hylki)
EU/1/22/1678/002 (576 mjúk hylki)

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15. september 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Lupkynis 7,9 mg mjúk hylki
voklósporín

2. VIRK(T) EFNI

Hvert mjúkt hylki inniheldur 7,9 mg af voklósporíni.

3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur alkóhól (etanól), sorbitól og getur innihaldið snefil af sojalesítíni.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Mjúkt hylki

180 mjúk hylki

576 mjúk hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Til inntöku.

Kyngið mjúkum hylkjum í heilu lagi.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum þynnum til varnar gegn raka.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/22/1678/001 (180 mjúk hylki)
EU/1/22/1678/002 (576 mjúk hylki)

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

lupkynis 7,9 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM ÞYNNUPAKKNING
--

1. HEITI LYFS

Lupkynis 7,9 mg hylki
voclosporin

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

Otsuka

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Lupkynis 7,9 mg mjúk hylki

voklósporín (voclosporin)

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að taka lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Lupkynis og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Lupkynis
3. Hvernig nota á Lupkynis
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Lupkynis
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Lupkynis og við hverju það er notað

Lupkynis inniheldur virka efnið voklósporín. Það er notað til meðferðar fullorðinna frá 18 ára aldri með nýrnabólgu af völdum rauðra úlfa.

Virka innihaldsefnið í Lupkynis er í hópi lyfja sem kallast kalsíneurínhemlar, sem má nota til að hafa stjórn á ónæmissvörun líkamans (ónæmisbælandi lyf). Þegar fólk er með rauða úlfa ræðst ónæmiskerfið (náttúruleg vörn líkamans) á hluta líkamans, þar á meðal nýrun (sem veldur nýrnabólgu af völdum rauðra úlfa). Með því að minnka svörun ónæmiskerfisins dregur lyfið úr bólgu í nýrum og minnkar einkenni á borð við þrota í fótleggjum, ökkum eða fótum, háan blóðþrýsting og þreytu og bætir nýrnastarfsemi.

2. Áður en byrjað er að nota Lupkynis

Ekki má nota Lupkynis

- Ef um er að ræða ofnæmi fyrir voklósporíni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- Ef þú tekur önnur lyf, svo sem ketókónasóltöflur (notaðar til að meðhöndla Cushings-heilkenni, þegar líkaminn framleiðir of mikið af kortisóli), itrakónazól eða klaritrómýsín (notuð til að meðhöndla tiltekna sveppa- og bakteríusýkingar).

Varnaðarorð og varúðarreglur

Ræddu við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú tekur Lupkynis eða ef eitthvað af eftirfarandi á við um þig:

- Ef nýrnasjúkdómurinn versnar gæti þurft að breyta skammti þínum af lyfinu. Læknirinn mun athuga reglulega hve vel nýrun starfa.
- Ef þú ert með áhættuþætti rauðkornskímfrumnafæðar, mjög sjaldgæfs sjúkdóms sem lýsir sér þannig að beinmergurinn framleiðir ekki nægilega mörg rauð blóðkorn. Slíkir áhættuþættir eru

fyrri sýking af parvóveiru B19 eða önnur fyrri meðferð sem getur valdið rauðkornskímfrumnafæð.

- Ef þú ert með eða færð háan blóðþrýsting. Læknirinn mun mæla blóðþrýsting á tveggja vikna fresti fyrsta mánuðinn og svo reglulega. Hann gæti gefið þér lyf til að lækka blóðþrýstinginn eða sagt þér að hætta að taka þetta lyf.
- Þetta lyf getur aukið hættu á kvillum í taugakerfi, svo sem höfuðverki, skjálfta, breytingum á sjón, flogum, ringlun eða máttleysi í einum eða fleiri útlimum. Ef þú finnur fyrir einhverjum þessara nýju einkenna eða versnun fyrirbyggjandi einkenna gæti læknirinn íhugað að stöðva notkun lyfsins eða minnka skammt þess (sjá kafla 4).
- Ef þú hyggst fara í bólusetningu eða hefur fengið bólusetningu síðustu 30 daga. Þetta lyf getur haft áhrif á svörun við bólusetningum og bólusetningar sem framkvæmdar eru meðan á meðferð með lyfinu stendur geta verið áhrifaminni.
- Ef þú hefur áður fengið skyndileg lífshættuleg ofnæmisviðbrögð (bráðafnæmi) við soja eða jarðhnetum skaltu ekki taka þetta lyf.

Þetta lyf getur aukið magn kalíums í blóði, sem getur verið alvarlegt og krafist meðferðar. Læknirinn mun mæla kalíumgildi reglulega meðan á meðferðinni stendur.

Þetta lyf hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með alvarlega lifrarsjúkdóma og því er það ekki ráðlagt fyrir slíka sjúklinga.

Þetta lyf getur haft áhrif á rafvirkni hjartans (lenging QT-bils). Það getur valdið alvarlegum hjartsláttartruflunum. Snemmbúin einkenni eru sundl og yfirlið.

Sólarljós og útfjólublátt ljós

Þetta lyf getur aukið hættuna á að fá ákveðnar tegundir krabbameins, sérstaklega í húðinni. Þú ættir að forðast eða takmarka sólarljós og útfjólubláa geisla sem þú verður fyrir með því að klæðast viðeigandi hlífðarfatnaði og bera oft á þig sólarvörn með háum varnarstuðli.

Sýkingar

Þetta lyf getur aukið hættu á sýkingum og sumar þeirra geta verið alvarlegar eða jafnvel banvænar. Hafðu samband við lækninn ef þú færð einhver merki um sýkingu, svo sem hita, hroll eða særindi í hálsi. Læknirinn mun ákveða hvort þú þurftir að hætta að taka lyfið (sjá kafla 4).

Börn og unglingar

Ekki taka lyfið ef þú ert yngri en 18 ára vegna þess að það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópi.

Aldraðir

Ekki er ráðlagt að taka lyfið ef þú ert eldri en 75 ára vegna þess að það hefur ekki verið rannsakað hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Lupkynis

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Láttu lækninn sérstaklega vita ef þú tekur:

- Lyf sem eru notuð til að meðhöndla sveppasýkingar, svo sem itrakonazól eða flúkónazól.
- Lyf sem eru notuð til að meðhöndla Cushings-heilkenni (þegar líkaminn framleiðir of mikið af kortisóli), svo sem ketókónasóltöflur.
- Lyf sem eru notuð til að meðhöndla háan blóðþrýsting eða hjartasjúkdóma, svo sem digoxín, diltíazem og verapamíl.
- Lyf sem eru notuð til að koma í veg fyrir myndun blóðtappa, svo sem dabigatran etexilat.
- Lyf við flogaveiki, svo sem karbamazepín eða fenóbarbítal.
- Náttúrulyf sem innihalda jóhannesarjurt, sem eru notuð til meðferðar við vægu þunglyndi.
- Lyf sem létta á einkennum nefslímubólgu vegna árstíðabundins ofnæmis, svo sem fexofenadín.
- Sýklalyf sem notuð eru til að meðhöndla bakteríusýkingar, svo sem rífampísín, klaritrómysín og

- erýtrómýsín.
- Lyf sem lækka kólesteról, svo sem simvastatín, atorvastatín, rosuvastatín og pravastatín.
- Lyf við HIV-sýkingum, svo sem andretróveirulyfið efavírenz.

Notkun Lupkynis með mat eða drykk

Taka má lyfið með eða án matar. Forðist að borða greipaldin og drekka greipaldinsafa meðan á meðferð með lyfinu stendur þar sem slíkt getur haft áhrif á verkun lyfsins.

Meðganga, brjóstagjöf og frjósemi

Við meðgöngu, brjóstagjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað.

Lyfið er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

Segðu læknum frá því ef þú ert með barn á brjósti. Lyfið getur borist út í brjóstamjólk og ekki er vitað hvort lyfið getur haft áhrif á barnið þitt. Læknirinn mun ræða við þig um hvort hætta eigi meðferð með lyfinu á meðan þú ert með barn á brjósti eða hvort hætta eigi brjóstagjöf.

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif lyfsins á frjósemi hjá mönnum.

Akstur og notkun véla

Ekki er búist við að Lupkynis hafi nokkur áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Lupkynis inniheldur alkóhól

Lyfið inniheldur 21,6 mg af alkóhóli (etanóli) í hverju hylki. Skammtur 3 hylkja af Lupkynis inniheldur því 64,8 mg af etanóli, sem jafngildir minna en 2 ml af bjór eða 1 ml af léttvíni. Þetta litla magn alkóhóls í lyfinu mun ekki hafa nein merkjanleg áhrif.

Lupkynis inniheldur sorbitól

Lyfið inniheldur 28,7 mg af sorbitóli í hverju hylki.

Lupkynis getur innihaldið sojalesítín

Lyfið getur innihaldið sojalesítín í snefilmagni. Ef þú færð bráðaofnæmisviðbrögð við soja eða jarðhnetum mátt þú ekki nota þetta lyf.

3. Hvernig nota á Lupkynis

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Ráðlagður skammtur af Lupkynis er þrjú hylki tvisvar á dag, tekin inn um munn.

Gleypa verður hylkin í heilu lagi og þau má taka með eða án matar.

Takið lyfið á um það bil sama tíma á hverjum degi, með að minnsta kosti 8 klukkustunda millibili og helst eins nálægt 12 klukkustunda millibili og hægt er (til dæmis klukkan 8:00 að morgni og 8:00 að kvöldi).

Nota á lyfið ásamt öðru ónæmisbælandi lyfi, mýcófénólatmófetíli.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur óvart inn of mörg hylki skaltu tafarlaust hafa samband við lækinn eða næstu bráðavakt. Einkenni ofskömmtunar geta meðal annars verið hraður hjartsláttur og skjálfti (ósjálfráður skjálfti eða titringur í einum eða mörgum hlutum líkamans).

Ef gleymist að taka Lupkynis

Ef skammtur gleymist á að taka hann eins fljótt og hægt er innan 4 klukkustunda frá því að taka átti hann. Ef meira en 4 klukkustundir líða frá því að taka átti skammtinn skal sleppa þeim skammti og taka næsta skammt á venjulegum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að taka Lupkynis

Ekki hætta meðferð nema læknirinn segi þér að gera það.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Eftirfarandi aukaverkanir geta komið fram með notkun á þessu lyfi:

Alvarlegar aukaverkanir

Ef einhverjar þessara aukaverkana koma fram skaltu tafarlaust leita ráða hjá lækni þar sem læknirinn gæti ráðlagt þér að hætta að taka lyfið eða minnka skammtinn.

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Einkenni sýkingar (svo sem hiti, verkir, þreyta, hósti eða hnerri, ógleði, uppköst eða niðurgangur)

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Ný einkenni um tauga- eða heilakvilla, svo sem flog

Aðrar aukaverkanir

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Sýking í efri hluta brjóstakassa
- Fækkun rauðra blóðkorna, sem getur gert húðina föla og valdið þróttleysi eða mæði (blóðleysi)
- Höfuðverkur
- Blóðþrýstingshækkun
- Hósti
- Niðurgangur
- Kviðverkur (magaverkur)
- Breytingar á nýrnastarfsemi sem geta minnkað þvagmyndun líkamans og geta valdið nýjum eða versnandi þrota í fótleggjum eða fótum

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Hiti, hósti, öndunarerfiðleikar eða sársaukafull öndun, hvæsandi öndun, verkur í brjósti við öndun (hugsanleg einkenni lungnabólgu)
- Sýkingar sem geta annaðhvort verið bakteríusýkingar, svo sem í þvagfærum, eða veirusýkingar á borð við ristil
- Bólga í maga og þörmum
- Flensa
- Aukið kalíum greint í blóðrannsókn
- Minnkuð matarlyst
- Skjálfti
- Ógleði
- Óeðlilegur þroti, blæðing og/eða bólga í gómi
- Munnangur
- Meltingartregða
- Hárlos

- Mikill og/eða óeðlilegur hárvöxtur hvar sem er á líkamanum

Tíðni ekki þekkt (ekki er hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- Ofnæmi

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Lupkynis

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í upprunalegum þynnum til varnar gegn raka.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Lupkynis inniheldur

- Virka innihaldsefnið er voklósporín. Hvert mjúkt hylki af Lupkynis inniheldur 7,9 mg af voklósporíni.
- Önnur innihaldsefni eru:
Innihald hylkis: etanól, E-vítamín (E307), pólýetýlenglýkólsúksínat (tókófersólan), pólýsorbit 40 og meðallangar keðjur þriglýseríða.
Hylkisskel: gelatín, sorbítól, glýserín, hreinsað vatn, títantvíoxíð (E171), rautt járnnoxíð (E172), gult járnnoxíð (E172).
Hjálparefni við framleiðslu: sojalesítín

Lýsing á útliti Lupkynis og pakkningastærðir

Lupkynis 7,9 mg bleik/appelsínugul sporöskjulaga mjúk hylki um það bil 13 mm × 6 mm að stærð innþökkuð í þynnupakkningar. Hver þynnupakkning inniheldur 18 mjúk hylki. Hver askja inniheldur 180 eða 576 mjúk hylki.

Ekki er víst að báðar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

VIÐAUKI IV

VÍSINDALEGARNIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGU Á SKILMÁLUM MARKAÐSLEYFANNA

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir vóklósporín eru vísindalegar niðurstöður PRAC svohljóðandi:

Í ljósi fyrirbyggjandi gagna um ofnæmisviðbrögð sem komið hafa fram í klínískum rannsóknum og tilkynningum eftir markaðssetningu, þar á meðal 10 tilfelli með náð tímamhengi, 6 tilfelli þar sem áhrif gengu til baka þegar notkun lyfsins var hætt og 2 tilfelli þar sem áhrif komu fram á ný þegar meðferð var hafin að nýju, telur PRAC að orsakasamhengi á milli vóklósporíns og ofnæmisviðbragða sé að minnsta kosti réttmætur möguleiki.

Í ljósi fyrirbyggjandi gagna um lungnabólgu sem komið hafa fram í klínískum rannsóknum og tilkynningum eftir markaðssetningu, þar á meðal 24 tilfelli með náð tímamhengi, og í ljósi líklegs verkunarháttar, telur PRAC að orsakasamhengi á milli vóklósporíns og lungnabólgu sé að minnsta kosti réttmætur möguleiki.

Í ljósi fyrirbyggjandi gagna um munnangur sem komið hafa fram í klínískum rannsóknum og tilkynningum eftir markaðssetningu, þar á meðal 11 tilfelli með náð tímamhengi, telur PRAC að orsakasamhengi á milli vóklósporíns og munnangurs sé að minnsta kosti réttmætur möguleiki.

PRAC komst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli lyfjaupplýsingum fyrir lyf sem innihalda vóklósporín til samræmis við þetta.

Eftir að hafa farið yfir PRAC-tilmælin, samþykkir CHMP heildarniðurstöður PRAC og forsendur fyrir tilmælunum.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir vóklósporín telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda vóklósporín sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP mælir með því að skilmálum markaðsleyfanna (eins eða fleiri) skuli breytt.