

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokiais įtariamais nepageidaujamais reakcijomis. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Lupkynis 7,9 mg minkštosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje minkštojoje kapsulėje yra 7,9 mg voklosporino (*voclosporinum*).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas

Kiekvienoje minkštojoje kapsulėje yra 21,6 mg etanolio ir 28,7 mg sorbitolio.
Lupkynis sudėtyje gali būti sojų lecitino pėdsakų, žr. 4.4 skyrių.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Minkštoji kapsulė (kapsulė)

Rožinės / oranžinės ovalios minkštosios kapsulės, kurių matmenys maždaug 13 mm × 6 mm.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Lupkynis vartojamas kartu su mikofenolato mofetiliu suaugusiems pacientams, sergantiems aktyviu III, IV arba V klasės (įskaitant mišriasias III/V ir IV/V klases) vilkligniu nefritu (VN), gydyti.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą Lupkynis turi pradėti ir prižiūrėti kvalifikuotas gydytojas, turintis vilklignio nefrito diagnostikos ir gydymo patirties.

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 23,7 mg (trys 7,9 mg minkštosios kapsulės) du kartus per parą.

Lupkynis rekomenduojama vartoti nuolat kaip galima tiksliau laikantis 12 valandų grafiko. Tarp dozių vartojimo turi praeiti ne mažiau kaip 8 valandos. Praleidus dozę, ją reikia suvartoti kuo greičiau per 4 valandas po praleistos dozės vartojimo laiko; jeigu praėjo daugiau kaip 4 valandos, reikia vartoti tolesnę dozę įprastu laiku pagal grafiką. Tolesnės dozės dvigubinti negalima.

Lupkynis reikia vartoti kartu su mikofenolato mofetiliu.

Gydytojai turi įvertinti gydymo veiksmingumą po ne trumpesnio kaip 24 savaičių laikotarpio ir, atlikę tinkamą rizikos bei naudos analizę, nuspręsti, ar tęsti gydymą.

Dozės koregavimas pagal aGFG

Prieš pradėdant gydymą voklosporinu rekomenduojama nustatyti pradinį apskaičiuotąjį glomerulų filtracijos greitį (aGFG) ir jį vertinti pirmąjį gydymo mėnesį kas dvi savaites, o vėliau – kas keturias

savaite.

Dozę koreguoti reikia žmonėms, kuriems patvirtinamas aGFG sumažėjimas (t. y. nustatomas dviem iš eilės atliktais vertinimais 48 valandų laikotarpiu) ir rodmuo yra mažesnis kaip 60 ml/min./1,73 m². Jeigu aGFG išlieka ≥ 60 ml/min./1,73 m², dozės keisti nereikia (žr. 1 lentelę).

1 lentelė. Rekomenduojamas dozės koregavimas pagal aGFG

Patvirtintas aGFG sumažėjimas, palyginti su pradiniu rodmeniu ¹	Rekomendacija
Sumažėjimas ≥ 30 %	Nutraukti voklosporino skyrimą. Atsistačius aGFG, vėl pradėti gydymą 7,9 mg (1 kapsulės) doze du kartus per parą ir didinti dozę, atsižvelgiant į toleravimą, pagal inkstų funkciją.
Sumažėjimas nuo > 20 % iki < 30 %	Sumažinti voklosporino dozę 7,9 mg (1 kapsule) du kartus per parą. Atlikti kartotinį tyrimą dviejų savaičių laikotarpiu; jeigu aGFG sumažėjimas neišnyko, sumažinti dozę dar 7,9 mg (viena kapsule) du kartus per parą.
Sumažėjimas ≤ 20 %	Tęsti gydymą ta pačia doze ir stebėti.

¹ Jeigu aGFG išlieka ≥ 60 ml/min./1,73 m², dozės keisti nereikia

Pacientus, kuriems reikia sumažinti dozę, rekomenduojama iš naujo įvertinti dėl aGFG atsistatymo dviejų savaičių laikotarpiu. Pacientams, kuriems dozė sumažinta dėl sumažėjusio aGFG, reikia apsvastyti dozės padidinimą 7,9 mg dukart per parą kaskart, kai aGFG rodmuo pasiekia ≥ 80 % pradinio rodmens; pradinės dozės viršyti negalima.

Skyrimas kartu su vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriais

Lupkynis vartojant su vidutinio stiprumo citochromo P450 (CYP)3A4 inhibitoriais (pvz., verapamilium, flukonazolu, diltiazemu), paros dozę reikia sumažinti iki 15,8 mg ryte ir 7,9 mg vakare (žr. 4.5 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (A ir B klasės pagal Čaildo ir Pju [Child-Pugh] klasifikaciją), rekomenduojama pradinė dozė yra 15,8 mg du kartus per parą. Voklosporino poveikis pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasė pagal Child-Pugh), netirtas, todėl šiai pacientų populiacijai voklosporino vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Patartina atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 1 lentelę ir 4.4 skyrių). Duomenų apie Lupkynis vartojimą pacientams, kurių pradinis aGFG yra nuo 30 iki < 45 ml/min./1,73 m², nepakanka. Šiems pacientams Lupkynis rekomenduojama vartoti tik tada, jeigu nauda didesnė už riziką, ir gydymas pradedamas 23,7 mg doze du kartus per parą.

Lupkynis netirtas su pacientais, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (aGFG < 30 ml/min./1,73 m²) ir jo nerekomenduojama skirti tokiems pacientams, išskyrus atvejus, kai nauda didesnė už riziką. Nusprendus skirti, rekomenduojama pradinė dozė yra 15,8 mg du kartus per parą (žr. 5.2 skyrių).

Senyvi žmonės

VN sergančių > 65 metų pacientų duomenų nepakanka, o > 75 metų pacientų duomenų nėra. Lupkynis nerekomenduojama vartoti > 75 metų pacientams (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Lupkynis saugumas ir veiksmingumas vaikams ir paaugliams nuo 5 iki 18 metų dar neištirti. Duomenų nėra. Lupkynis nėra skirtas jaunesniems kaip 5 metų vaikams, sergantiems vilkligniu nefritu.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Minkštąsias kapsules reikia nuryti nepažeistas, jas galima vartoti su maistu arba be jo. Rekomenduojama nevartoti Lupkynis su greipfrutais arba greipfrutų sultimis (žr. 4.5 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Voklosporino vartojimas kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais (pvz., ketokonazolu, itraconazolu, klaritromicinu) (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Limfomos ir kiti piktybiniai sutrikimai

Imunosupresantai didina limfomų ir kitų piktybinių sutrikimų (ypač odos) išsivystymo riziką. Rekomenduojama patarti pacientams vengti saulės šviesos ir UV spindulių ekspozicijos ant neapsaugotos odos arba ją apriboti.

Sunkios infekcijos

Imunosupresantai, įskaitant voklosporiną, gali padidinti bakterijų, virusų, grybelių ir pirmuonių sukeltų infekcijų (taip pat oportunistinių infekcijų), kurios gali būti sunkios arba mirtinos, pasireiškimo riziką (žr. 4.8 skyrių). Gydomo voklosporinu metu pacientus būtina atidžiai stebėti dėl infekcijų. Pasireiškus infekcijai reikia įvertinti tolesnio voklosporino vartojimo naudą, atsižvelgiant į galimą riziką.

Toksinis poveikis inkstams

Kaip ir vartojant kitus kalcineurino inhibitorius, voklosporinu gydytiems pacientams pasireiškė nepageidaujamų reakcijų, susijusių su ūminiu inkstų funkcijos pablogėjimu arba aGFG sumažėjimu. Pirmosiomis keturiomis gydymo voklosporinu savaitėmis stebėtas hemodinaminis aGFG sumažėjimas (žr. 4.8 skyrių). Tai galima kontroliuoti koreguojant dozę. Patartina reguliariai stebėti aGFG lygį (žr. 4.2 skyrių).

Grynoji eritropoezės ląstelių aplazija

Pacientams, gydytiems įvairiais kalcineurino inhibitoriais, registruota grynosios eritropoezės ląstelių aplazijos (GELA) atvejų. Visi šie pacientai turėjo GELA rizikos veiksnių, tokių kaip parvoviruso B19 infekcija, pirminė liga arba taikytas su GELA susijęs gydymas. GELA išsivystymo mechanizmas vartojant kalcineurino inhibitorius neišaiškintas. Diagnozavus GELA reikia apsvarstyti gydymo Lupkynis nutraukimo galimybę.

Hiperkalemija

Vartojant kalcineurino inhibitorius, įskaitant voklosporiną, registruota hiperkalemija, kuri gali būti pavojinga ir gali reikėti gydymo (žr. 4.8 skyrių). Kartu vartojant vaistinius preparatus, susijusius su hiperkalemija (pvz., kalį organizme sulaikančius diuretikus, angiotenziną konvertuojančio fermento [AKF] inhibitorius, angiotenzino receptorių blokatorius [ARB]), hiperkalemijos rizika gali padidėti. Gydymo metus rekomenduojama reguliariai stebėti visų pacientų kalio koncentraciją kraujo serume.

Hipertenzija

Voklosporinas gali sukelti arba pasunkinti sisteminę hipertenziją (žr. 4.8 skyrių). Pradėjus gydymą

voklosporinu, pirmąjį mėnesį kraujospūdį reikia stebėti kas dvi savaites, o vėliau pagal klinikines indikacijas. Jeigu kraujospūdis padidėja kliniškai reikšmingai, reikia vadovautis 2 lentelėje pateiktomis rekomendacijomis.

2 lentelė. Hipertenzijos valdymo rekomendacijos

Kraujospūdis	Rekomendacija
Sistolinis kraujospūdis > 130 , bet ≤ 165 mmHg ir Diastolinis kraujospūdis > 80 , bet ≤ 105 mmHg	Galima pradėti / koreguoti antihipertenzinį gydymą
Kraujospūdis $> 165/105$ mmHg esant hipertenzijos simptomų	Nutraukti voklosporino skyrimą ir pradėti / koreguoti antihipertenzinį gydymą

QT intervalo pailgėjimas

Vartojant voklosporiną kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurie ilgina QTc, gali reikšmingai pailgėti QT intervalas. Tam tikromis aplinkybėmis gali padidėti paroksizminės polimorfinės skilvelinės tachikardijos (*Torsade de pointes*) ir (arba) staigios mirties, susijusios su QTc intervalą ilginančių vaistinių preparatų vartojimu, rizika. Tos aplinkybės gali būti bradikardija; hipokalemija arba hipomagnezemia; kartu vartojami kiti vaistiniai preparatai, ilginantys QTc intervalą, ir įgimtas QT intervalo pailgėjimas.

Neurotoksinis poveikis

Pacientams, kuriems taikomas imuninę sistemą slopinantis gydymas (įskaitant voklosporino vartojimą), kyla didesnė neurotoksinio poveikio rizika (žr. 4.8 skyrių). Pacientus reikia stebėti, ar neatsirado naujų ir nepasunkėjo ankstesni neurologiniai simptomai (įskaitant traukulius, tremorus) arba požymiai ir simptomai, būdingi užpakalinės laikinosios encefalopatijos sindromui (ULES); jų pasireiškus, reikia apsvarstyti voklosporino dozės mažinimo arba gydymo nutraukimo galimybę.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Voklosporino vartojimas pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh*), netirtas, todėl šiai pacientų populiacijai jo vartoti nerekomenduojama.

Vakcinacija

Imunosupresantai gali veikti atsaką į vakcinaciją ir vakcinacija gydymo voklosporinu metu gali būti mažiau veiksminga. Reikia vengti naudoti gyvąsias susilpnintas vakcinas.

Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais

Nerekomenduojama voklosporino skirti kartu su vidutinio stiprumo arba stipriais CYP3A4 induktoriais (žr. 4.5 skyrių).

Voklosporino saugumas ir veiksmingumas, vartojant kartu su ciklofosfamidu, neištirti.

Pagalbinės medžiagos

Etanolis

Kiekvienoje šio vaistinio preparato minkštojoje kapsulėje yra 21,6 mg alkoholio (etanolio), tad 23,7 mg Lupkynis dozėje yra 64,8 mg etanolio. Toks kiekvienoje šio vaistinio preparato 23,7 mg dozėje esantis alkoholio kiekis atitinka mažiau kaip 2 ml alaus arba 1 ml vyno. Mažas alkoholio kiekis, esantis šio vaistinio preparato sudėtyje, nesukelia pastebimo poveikio.

Sorbitolis

Kiekvienoje šio vaistinio preparato minkštojoje kapsulėje yra 28,7 mg sorbitolio. Reikia atsižvelgti į

adityvų kartu vartojamų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra sorbitolio (ar fruktozės), ir su maistu vartojamo sorbitolio (ar fruktozės) poveikį. Geriamojo vaistinio preparato sudėtyje esantis sorbitolis gali paveikti kitų kartu vartojamų geriamųjų vaistinių preparatų biologinį prieinamumą.

Sojų lecitinas (galimos gamybos proceso liekanos)

Šiame vaistiniame preparate gali būti sojų lecitino pėdsakų. Pacientams, kurie yra patyrę anafilaksinių reakcijų į sojas arba žemės riešutus, šio vaistinio preparato vartoti negalima.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

CYP3A4 metabolizuoja voklosporiną, o jis slopina P glikoproteiną (P-gp) bei organinių anijonų pernašos polipeptidą (angl. *organic-anion-transporting polypeptide*, OATP) 1B1 ir OATP1B3.

Galimas kitų vaistinių preparatų poveikis voklosporino ekspozicijai

Voklosporiną metabolizuoja CYP3A4. Vartojant kartu su vaistiniais preparatais ar augalinėmis priemonėmis, kurios slopina arba sužadina CYP3A4, gali būti veikiamas voklosporino metabolizmas, todėl gali padidėti arba sumažėti voklosporino koncentracija kraujyje.

CYP3A4 inhibitoriai

Kartu vartojant stipraus CYP3A4 inhibitoriaus ketokonazolo, voklosporino ekspozicija padidėja 18,6 karto, palyginti su esančia vartojant vien voklosporino. Voklosporiną vartoti kartu su stipriais CYP3A4 inhibitoriais (pvz., ketokonazolu, itrakonazolu, klaritromicinu) draudžiama (žr. 4.3 skyrių).

Kartu vartojant vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriaus verapamilio, voklosporino ekspozicija padidėjo 2,71 karto, palyginti su esančia vartojant vien voklosporino. Skiriant kartu su vidutinio stiprumo CYP3A4 inhibitoriais (pvz., verapamiliu, flukonazolu, eritromicinu, diltiazemu ir greipfrutų sultimis, žr. 4.2 skyrių), voklosporino dozę reikia sumažinti iki 15,8 mg ryte ir 7.9 mg vakare.

Silpni CYP3A4 inhibitoriai gali padidinti voklosporino ekspoziciją, bet *in vivo* tyrimo neatlikta. Voklosporino skiriant kartu su silpnais CYP3A4 inhibitoriais, dozės koreguoti nereikia, bet pradedant gydymą silpnu CYP3A4 inhibitoriumi rekomenduojama papildomai stebėti aGFG.

CYP3A4 induktoriai

Kartu vartojant stipraus CYP3A4 induktoriaus rifampicino (600 mg kartą per parą 10 parų iš eilės), voklosporino ekspozicija buvo 87 % mažesnė, o maksimali koncentracija ($C_{\max}$) – 68 % mažesnė, palyginti su rodmenimis vartojant vien voklosporino. Kartu skiriant kartotines vidutinio stiprumo CYP3A4 induktorių dozes, atitinkamas voklosporino ekspozicijos sumažėjimas yra taip pat tikėtinas.

Stiprių ir vidutinio stiprumo CYP3A4 induktorių (pvz., karbamazepino, fenobarbitalio, rifampicino, paprastosios jonažolės, efavirenzo) nerekomenduojama vartoti kartu su voklosporinu (žr. 4.4 skyrių). Silpni CYP3A4 induktoriai taip pat gali sumažinti ekspoziciją ir galbūt poveikį, tačiau klinikinė svarba nežinoma.

Galimas voklosporino poveikis kitų vaistinių preparatų ekspozicijai

P-gp substratai

Voklosporinas yra P glikoproteino (P-gp) inhibitorius. Voklosporiną skiriant kartu su kartotinėmis digoksino dozėmis, digoksino $C_{\max}$ ir plotas po kreive (AUC) padidėjo atitinkamai 1,51 karto ir 1,25 karto. Kartu su jautriais P-gp substratais, ypač tais, kuriems būdingas siauras terapinis indeksas (pvz., digoksinu, dabigatrano eteksilatu, feksofenadinu), voklosporiną reikia skirti atsargiai ir pacientus atitinkamai stebėti, kaip nurodyta atitinkamo vaistinio preparato ženklinime.

OATP1B1 / OATP1B3 substratai

Voklosporinas slopina OATP1B1 ir OATP1B3 nešiklius. Viename klinikiname tyrime pavienę 40 mg simvastatino dozę skyrus kartu su 23,7 mg 2x per parą vartojamu voklosporinu, veikliojo metabolito simvastatino rūgšties (jautraus OATP1B1 / OATP1B3 substrato) $C_{\max}$ ir AUC padidėjo atitinkamai

3,1 karto ir 1,8 karto. Tame pačiame tyrime poveikio motininio vaisto simvastatino (kuris yra ir BCRP substratas) ekspozicijai vertinant AUC nenustatyta, o C_{max} padidėjo 1,6 karto, ką galima paaiškinti voklosporino sąveika su žarnyno BCRP. OATP1B1 / OATP1B3 substratus (pvz., simvastatiną, atorvastatiną, pravastatiną, rozuvastatiną) vartojant kartu su voklosporinu, pacientus reikia stebėti, ar nepasireiškia tokių nepageidaujamų reiškinių kaip miopatija ir rabdomiolizė.

BCRP substratai

Voklosporinas *in vitro* slopina krūties vėžio atsparumo baltymą (angl. *breast cancer resistance protein*, BCRP). Negalima atmesti kliniškai reikšmingo žarnyno BCRP slopinimo galimybės ir voklosporinas gali didinti šių substratų koncentraciją *in vivo*. Vartojant kartu su voklosporinu reikia stebėti BCRP substratų (pvz., rozuvastatino) vartojimą, kai maži koncentracijos pokyčiai gali sukelti pavojingą toksinį poveikį.

MMF

Voklosporiną skiriant kartu su mikofenolato mofetiliu (MMF), reikšmingo poveikio mikofenolio rūgšties (MFR) koncentracijai kraujyje nenustatyta.

CYP3A4 substratai

Per burną skiriant kartotines voklosporino dozes (0,4 mg/kg du kartus per parą), kliniškai reikšmingo poveikio jautraus CYP3A4 substrato midazolamo farmakokinetikai nenustatyta.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie voklosporino vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka (duomenų yra mažiau kaip apie 300 nėštumų baigtis). Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

Lupkynis nerekomenduojama vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nevartoja kontracepcijos priemonių.

Žindymas

Tyrime, kuriame dalyvavo 12 tiriamųjų žindyvių, didžiausia apskaičiuota voklosporino dozė, kurią prarijo tik motinos pienu maitinami kūdikiai, buvo 1,4 % motinos dozės, pakoreguotos pagal kūno svorį (žr. 5.2 skyrių). Voklosporino poveikis naujagimiams ar kūdikiams nežinomas.

Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti / susilaikyti nuo gydymo Lupkynis.

Vaisingumas

Duomenų apie voklosporino poveikį žmonių vaisingumui nėra. Tyrimais su gyvūnais nustatyta su voklosporinu susijusių pokyčių patinų lytiniuose takuose (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Lupkynis gebėjimo vairuoti ir valdyti mechanizmus neveikia arba veikia nereikšmingai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Dažniausiai praneštos su voklosporino vartojimu susijusios nepageidaujamos reakcijos buvo sumažėjęs aGFG (26,2 %) ir hipertenzija (19,1 %).

Dažniausiai praneštos pavojingos su voklosporino vartojimu susijusios nepageidaujamos reakcijos buvo infekcijos (10,1 %), ūminė inkstų pažaida (3 %) ir hipertenzija (1,9 %).

Pirmosiomis 4 gydymo voklosporinu savaitėmis dažnai pasireiškė hemodinaminis aGFG sumažėjimas, kuris vėliau stabilizavosi, net ir toliau tęsiant gydymą (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Dviejų placebo kontroliuojamų klinikinių tyrimų ir (arba) vartojimo po pateikimo į rinką metu nustatytos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios VN sergantiems ir rekomenduojamą voklosporino dozę vartojantiems pacientams, kurių gydymo trukmės mediana buvo 1 metai, apibendrintos 3 lentelėje.

Visos nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal organų sistemų klases (OSK) ir dažnį: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas ($\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas ($\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis).

3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemų klasė	Labai dažnas	Dažnas	Dažnis nežinomas
Infekcijos ir infestacijos	Viršutinių kvėpavimo takų infekcija ¹	Pneumonija Gripas Juostinė pūslelinė Gastroenteritas Šlapimo takų infekcija	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Anemija		
Imuninės sistemos sutrikimai			Padidėjęs jautrumas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		Hiperkalemija Sumažėjęs apetitas	
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas	Traukuliai Tremoras	
Kraujagyslių sutrikimai	Hipertenzija ²		
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ąstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Kosulys		
Virškinimo trakto sutrikimai	Viduriavimas Pilvo skausmas ³	Pykinimas Dantenų išvešėjimas ⁴ Dispepsija Burnos išopėjimas	
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		Alopecija Hipertrichozė ⁵	
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Sumažėjęs glomerulų filtracijos greitis ^{6, 7}	Ūminė inkstų liga ⁶ Ūminė inkstų pažaida ⁶	

¹ Apima šiuos teiktinus terminus (TT): virusinė viršutinių kvėpavimo takų infekcija ir bakterinė apatinių kvėpavimo takų infekcija

² Apima šiuos TT: padidėjęs kraujospūdis, padidėjęs diastolinis kraujospūdis, diastolinė hipertenzija

³ Apima šiuos TT: viršutinės pilvo dalies skausmas, pilvo diskomfortas

⁴ Apima šiuos TT: gingivitas, dantenų kraujavimas, dantenų hipertrofija, dantenų patinimas

⁵ Apima šiuos TT: hipertrichozė, hirsutizmas

⁶ Apima TT inkstų funkcijos sutrikimas

⁷ Apima TT padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Infekcijos

Bendras infekcijų dažnis voklosporino grupėje buvo 62,2 %, o placebo grupėje – 54,9 %. Infekcijos, nustatytos ne mažiau kaip 5 % voklosporiną vartojusių pacientų ir pasireiškusių bent 1 % dažniau nei placebo vartojusiems pacientams, buvo šlapimo takų infekcija, virusinė viršutinių kvėpavimo takų infekcija, juostinė pūslelinė ir gastroenteritas. Pavojingų infekcijų pasireiškė 10,1 % pacientų, vartojusių voklosporiną, ir 10,2 % pacientų, vartojusių placebo; dažniausiai pasireiškė pneumonija (voklosporinas – 4,1 %, placebo – 3,8 %), gastroenteritas (voklosporinas – 1,5 %, placebo – 0,4 %) ir šlapimo takų infekcija (voklosporinas – 1,1 %, placebo – 0,4 %). Pavojingų oportunistinių infekcijų pasireiškė 1,1 % voklosporiną vartojusių pacientų ir 0,8 % placebo vartojusių pacientų. Mirtinų infekcijų pasireiškė 0,7 % voklosporiną vartojusių pacientų ir 0,8 % placebo vartojusių pacientų (žr. 4.4 skyrių).

Toksinis poveikis inkstams

Toksinį poveikį inkstams galinčios rodyti nepageidaujamos reakcijos, kurių dažnis vartojant voklosporiną buvo ≥ 1 % didesnis, palyginti su nustatyta vartojant placebo, buvo sumažėjęs aGFG (26,2 %, plg. su 9,4 %), inkstų funkcijos sutrikimas (5,6 %, plg. su 2,6 %), ūminė inkstų pažaida (3,4 %, plg. su 0,8 %) ir hiperkalemija (1,9 % plg. su 0,8 %). Pavojingų nepageidaujamų reakcijų pranešta 5,2 % voklosporiną vartojusių pacientų ir 3,4 % placebo vartojusių pacientų.

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių reikėjo keisti dozavimą (mažinti dozę arba laikinai nutraukti gydymą) buvo sumažėjęs aGFG (voklosporinas – 23,6 %, placebo – 6,8 %), inkstų funkcijos sutrikimas (voklosporinas – 3,0 %, placebo – 0,8 %) ir ūminė inkstų pažaida (voklosporinas – 0,7 %, placebo – 0). Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, dėl kurių reikėjo visam laikui nutraukti gydymą vaistiniu preparatu, buvo sumažėjęs aGFG (voklosporinas – 3,7 %, placebo – 1,9 %) ir inkstų funkcijos sutrikimas (voklosporinas – 1,9 %, placebo – 1,5 %). Sumažėjus eGFG, pacientams, kuriems buvo skirtas voklosporinas ir kurių eGFR sumažėjo ≥ 20 %, laiko iki pasveikimo mediana buvo 49 paros. Šie duomenys panašūs į voklosporiną vartojusių pacientų, kurių eGFG sumažėjo ≥ 30 % ir kurių laiko iki pasveikimo mediana buvo 102 paros.

Hipertenzija

Hipertenzija pasireiškė 19,1 % voklosporiną vartojusių pacientų ir 8,6 % placebo vartojusių pacientų. Didžiausias hipertenzijos dažnis buvo per pirmąsias 4 gydymo voklosporinu savaites, o paskui jis mažėjo. Hipertenzija buvo sunki 1,1 % voklosporiną vartojusių pacientų ir 0,8 % placebo vartojusių pacientų. Pavojinga hipertenzija pasireiškė 1,9 % voklosporiną vartojusių pacientų ir 0,4 % placebo vartojusių pacientų.

Ilgalaikė ekspozicija (iki 36 mėnesių)

Nepageidaujamų reakcijų pobūdis vartojant ilgai (nuo 12 iki 36 mėnesių) atitiko stebėtą pirmaisiais gydymo metais; vis dėlto didžiosios daugumos reiškinių dažnis vėlesniais metais buvo mažesnis. Bendras infekcijų dažnis voklosporino grupėje buvo 49,1 %, o placebo grupėje – 43,0 %. Infekcijos, nustatytos ne mažiau kaip 5 % voklosporiną vartojusių pacientų ir pasireiškusių bent 1 % dažniau nei placebo vartojusiems pacientams, buvo šlapimo takų infekcija, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, virusinė viršutinių kvėpavimo takų infekcija ir gastroenteritas. Pavojingų infekcijų pasireiškė 6,9 % pacientų, vartojusių voklosporiną, ir 8,0 % pacientų, vartojusių placebo; dažniausiai pasireiškė koronaviruso infekcija (voklosporinas – 1,7 %, placebo – 5,0 %) ir virusinė pneumonija (voklosporinas – 1,7 %, placebo – 0 %). Toksinį poveikį inkstams galinčios rodyti nepageidaujamos reakcijos, kurių dažnis vartojant voklosporiną buvo didesnis, palyginti su nustatyta vartojant placebo, buvo sumažėjęs aGFG (10,3 %, plg. su 5,0 %) ir inkstų funkcijos sutrikimas (3,4 %, plg. su 2,0 %). Hipertenzija pasireiškė 8,6 % voklosporiną vartojusių pacientų ir 7,0 % placebo vartojusių pacientų.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta

4.9 Perdozavimas

Pranešta apie atsitiktinio voklosporino perdozavimo atvejus; simptomai apėmė tremorą ir tachikardiją. Sąveikos tyrimu su sveikais savanoriais, ketokonazolą vartojusiais kartu su voklosporinu, nustatyta, kad voklosporino ekspozicija padidėja 18,6 kartų ir padidėja kreatinino koncentracija kraujo serume, sumažėja magnio koncentracija kraujo serume bei padidėja kraujospūdis. Perdozavus kitų kalcineurino inhibitorių stebėti simptomai (kurių nenustatyta perdozavus voklosporino) apėmė galvos skausmą, pykinimą ir vėmimą, infekcijas, dilgėlinę, letargiją, elektrolitų koncentracijos pokyčius ir šlapalo azoto bei alaninaminotransferazės aktyvumo kraujyje padidėjimą.

Specifinio voklosporino priešnuodžio nėra. Perdozavus reikia imtis bendrųjų palaikomųjų priemonių ir taikyti simptominių gydymą, įskaitant laikiną gydymo voklosporinu nutraukimą ir šlapalo azoto koncentracijos kraujyje, kreatinino koncentracijos kraujo serume, aGFG ir alaninaminotransferazės aktyvumo stebėjimą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – imunosupresantai, kalcineurino infibitoriai; ATC kodas – L04AD03

Veikimo mechanizmas

Voklosporinas – tai kalcineurino inhibitorių grupės imunosupresantas, kuris kalcineuriną slopina nuo dozės priklausomu būdu, jeigu vartojama ne didesnė kaip 1,0 mg/kg dozė. Suaktyvėjus limfocitams padidėja viduląstelinė kalcio koncentracija. Kalcineurinas yra nuo kalcio / kalmodulino priklausoma fosfatazė, kuri turi veikti, kad būtų sužadinta T ląstelių limfocinų gamyba ir proliferacija. Imuninę sistemą slopinantis poveikis pasireiškia slopinant limfocitų proliferaciją, T ląstelių citokinų gamybą ir T ląstelių suaktyvinimo paviršiaus antigenų raišką.

Farmakodinaminis poveikis

Širdies elektrofiziologija

Atsitiktinių imčių, placebo ir veikliąja medžiaga (400 mg moksifloksacino) kontroliuoto vienos dozės lygiagrečių grupių struktūros tyrimo metu nuo dozės priklausomas voklosporino QT intervalą ilginantis poveikis nustatytas vartojant nuo 0,5 mg/kg iki 4,5 mg/kg dozes (iki 9 kartus didesnes nei terapinę ekspoziciją). Stebėtam nuo dozės priklausomam QT intervalą ilginančiam poveikiui buvo būdinga, kad vartojant įvairias dozes, maksimalus QTc padidėjimas pasireiškė praėjus nuo 4 val. iki 6 val. po dozės pavartojimo. Maksimalūs vidutiniai placebo koreguoti QTcF pokyčiai nuo pradinio rodmens suvartojus 0,5 mg/kg; 1,5 mg/kg; 3,0 mg/kg ir 4,5 mg/kg voklosporino dozes buvo atitinkamai 6,4 msek.; 17,5 msek.; 25,7 msek. ir 34,6 msek.

Atskiros atsitiktinių imčių, placebo kontroliuotu, kryžminės struktūros tyrimo, kuriame dalyvavęs 31 sveikas tiriamasis 7 paras du kartus per parą vartojo 0,3 mg/kg; 0,5 mg/kg ir 1,5 mg/kg voklosporino dozes (maždaug 6 kartus didesnes už terapinę ekspoziciją), stipraus (t. y. > 20 msek.) vidutinio padidėjimo nestebėta. QT intervalą ilginančio poveikio, stebėto vienkartinės ir kartotinių dozių tyrimuose, mechanizmas nežinomas.

Remiantis VN sergančių pacientų, vartojusių 23,7 mg arba 39,5 mg voklosporino du kartus per parą, duomenimis, placebo koreguoto QTcF pokyčio nuo pradinio rodmens regresinė analizė parodė minimalų neigiamą krypties koeficientą (–0,065344 msek./ng/ml), kuris nėra statistiškai reikšmingas, palyginti su 0 krypties koeficientu (p = 0,1042).

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Voklosporino saugumas ir veiksmingumas tirti dviem placebo kontroliuotais klinikiniais tyrimais (AURORA 1 ir AURA-LV), kuriuose dalyvavo III arba IV klasės (vien tik arba kartu su V klase) arba grynosios V klasės VN sergantys pacientai. Visiems pacientams taikytas bazinis gydymas MMF (2 g per parą) ir skirta kortikosteroidų (iki 1 g metilprednizolono į veną [i.v.] per 1-ąją ir 2-ąją paras, paskui pradedant vartoti 25 mg geriamųjų kortikosteroidų paros dozę [arba 20 mg per parą, jeigu kūno masė < 45 kg]), dozę iki 16-osios savaitės palaipsniui mažinant iki 2,5 mg per parą.

Pacientai, baigę dalyvavimą tyrime AURORA 1, galėjo dalyvauti 2 metų tęstiniame tyrime (AURORA 2).

3-iosios fazės tyrimas AURORA 1

Tyrimas AURORA 1 buvo 3-iosios fazės perspektyvinis, atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas tyrimas, kuriame du kartus per parą vartojama 23,7 mg (atitinkanti 0,37 mg/kg) voklosporino dozė (n = 179) lyginta su placebo (n = 178), gydymą tęsiant 52 savaites. Abejose gydymo grupėse demografiniai pacientų duomenys buvo panašūs. Vidutinis amžius buvo 33 metai (intervalas: nuo 18 metų iki 72 metų) ir dauguma pacientų buvo moterys (87,7 %), iš kurių 81,8 % buvo vaisingo amžiaus.

Dauguma pacientų buvo baltodžiai (36,1 %) arba azijiečiai (30,5 %), maždaug trečdalį tyrimo populiacijos sudarė ispanų kilmės arba lotynoamerikiečiai. Vidutinis svoris buvo 66,5 kg (intervalas: nuo 36 kg iki 142 kg). Laiko nuo sisteminės raudonosios vilkligės (SRV) diagnozės nustatymo mediana buvo 5,0 metai, o laiko nuo VN diagnozės nustatymo mediana – 2,0 metai.

Daugumai pacientų (98 %) prieš įtraukimą į tyrimą AURORA 1 jau taikytas gydymas nuo VN anksčiau, o maždaug 55 % atrankos metu vartojo MMF. Pacientų, kurie nebuvo gydyti nuo VN anksčiau, dalis buvo labai maža (2 %).

Pagrindinę vertinamąją baigtį (inkstų atsaką) daugiau pacientų pasiekė voklosporino grupėje, palyginti su placebo grupe (4 lentelė).

4 lentelė. AURORA 1: pagrindinių veiksmingumo vertinamųjų baigčių apibendrinimas

	Voklosporinas (n = 179) n (%)	Placebas (n = 178) n (%)	Šansų santykis, plg. su placebu (95 % PI)	p rodmu o
Inkstų atsakas 52-ąją savaitę	73 (40,8)	40 (22,5)	2,65 (1,64; 4,27)	< 0,001
Inkstų atsakas 24-ąją savaitę	58 (32,4)	35 (19,7)	2,23 (1,34; 3,72)	= 0,002
Dalinis inkstų atsakas* 24-ąją savaitę	126 (70,4)	89 (50,0)	2,43 (1,56; 3,79)	< 0,001
Dalinis inkstų atsakas* 52-ąją savaitę	125 (69,8)	92 (51,7)	2,26 (1,45; 3,51)	< 0,001

* Dalinis inkstų atsakas apibūdintas kaip BiKSŠ sumažėjimas 50 %.

Pastabos: PI = pasikliautinis intervalas, BiKSŠ = baltymo ir kreatinino santykis šlapime

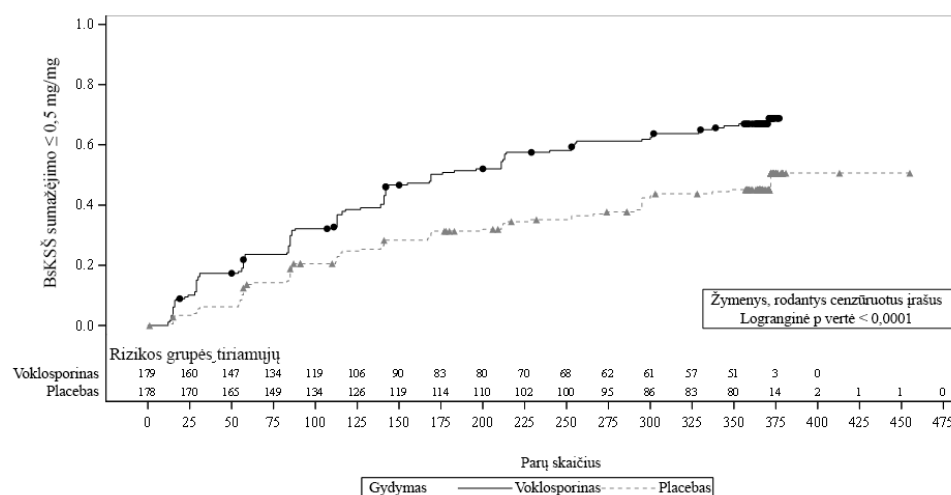
Bendroji pacientų, pasiekusių kiekvieną iš pagrindinės vertinamosios baigties komponentų, voklosporino grupėje, palyginus su placebo grupe, dalis 52-ąją savaitę buvo:

- baltymo ir kreatinino santykis šlapime (BiKSŠ) $\leq 0,5$ mg/mg: 45,3 %, palyginti su 23,0 %
- normali, stabili inkstų funkcija (apibūdinta kaip aGFG ≥ 60 ml/min/1,73 m² arba patvirtinto aGFG sumažėjimo > 20 %, palyginus su pradiniu rodmeniu, nebuvimas): 82,1 %, palyginti su 75,8 %

- nuolatinis mažos steroidų dozės vartojimas (ne daugiau kaip 10 mg $\geq$ 3 paras iš eilės arba $\geq$ 7 paras iš viso laikotarpiu nuo 44 iki 52 savaitės): 87,2 %, palyginti su 85,4 %
- netaikytas gelbstimasis gydymas nuo VN: 91,1 %, palyginti su 86,5 %

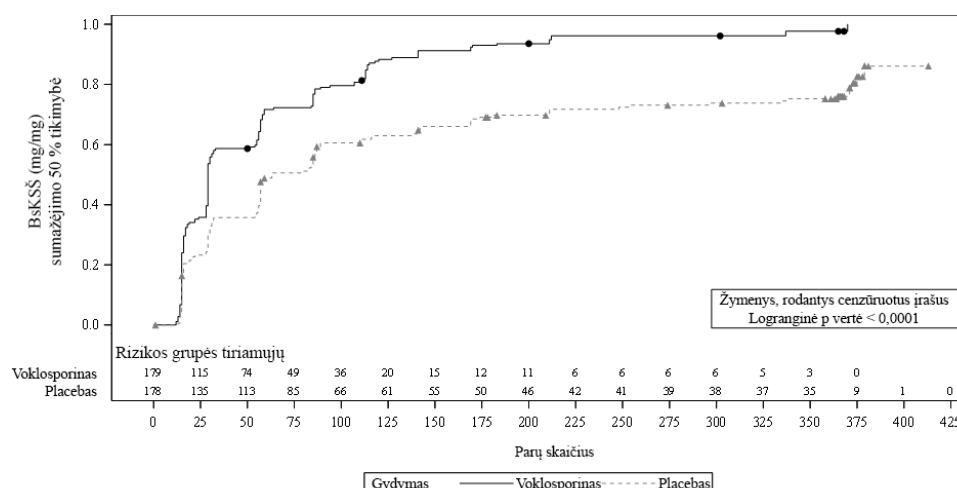
Voklosporino grupėje, palyginti su placebo grupe, daugiau pacientų pasiekė BiKSŠ $\leq 0,5$ mg/mg (64,8 %, plg. su 43,8 %) ir laikas iki BiKSŠ $\leq 0,5$ mg/mg nustatymo buvo reikšmingai trumpesnis vartojant voklosporiną (laiko mediana: 169 paros, plg. su 372 paromis vartojant placebo; rizikos santykis [RS] 2,02; 95 % PI: 1,51; 2,70; $p < 0,001$).

1 pav. Kaplano-Mejerio (Kaplan-Meier) laiko (paromis) iki BiKSŠ $\leq 0,5$ mg/mg atsiradimo kreivė



Laikas, kurio reikėjo BiKSŠ sumažėjimui 50 % pasiekti, voklosporino grupėje buvo reikšmingai trumpesnis nei placebo grupėje (RS 2,05; 95 % PI: 1,62; 2,60; $p < 0,001$). Laiko mediana iki BiKSŠ sumažėjimo 50 % voklosporino grupėje buvo 29 paros, plg. su 63 paromis placebo grupėje (2 pav.).

2 pav. Kaplano-Mejerio laiko (paromis) iki BiKSŠ sumažėjimo 50 %, palyginti su pradinio rodmeniu, kreivė



Daugiau kaip 80 % pacientų AURORA 1 tyrimo metu per burną vartojamo kortikosteroido dozė 24-ąją savaitę buvo sumažinta iki $\leq 2,5$ mg per parą ir šią dozę daugiau kaip 75 % toliau vartojo 52-ąją savaitę.

3-iosios fazės tyrimas AURORA 2

Tyrimas AURORA 2 buvo tęstinis tyrimas, skirtas ilgalaikiam voklosporino saugumui ir

veiksmingumui įvertinti pacientams, kurie baigė gydymą tyrimo AURORA 1 metu. Pacientai vartojo tą pačią voklosporino ($n = 116$) arba placebo ($n = 100$) dozę, kaip tyrimo AURORA 1 pabaigoje ir tęsė gydymą dar 2 metus. Tyrimą baigė daugiau kaip 85 % pacientų (87,1 % voklosporino grupėje ir 85,0 % placebo grupėje); 79,3 % voklosporino grupės pacientų ir 73 % placebo grupės pacientų tebevartojo tiriamąjį preparatą tyrimo pabaigoje.

Pacientų, kuriems nustatytas inkstų atsakas, dalis 36-ąjį mėnesį buvo 33 % (59/179) voklosporino grupėje bei 22 % (39/178) placebo grupėje (ITT, AURORA 1) ir 51 % (59/116) voklosporino grupėje bei 39 % (39/100) placebo grupėje (ITT, AURORA 2).

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Lupkynis tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijų pogrupių duomenis VN gydyti (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija

Suvartojus per burną (23,7 mg voklosporino du kartus per parą), laiko mediana iki maksimalios koncentracijos ($C_{\max}$) visame kraujyje susidarymo yra 1,5 valandos (intervalas: nuo 0,75 val. iki 2 val.). Vartojant vaistinį preparatą du kartus per parą, voklosporino pusiausvyrinė koncentracija pasiekiami po 6 parų ir voklosporino kaupiasi maždaug 2 kartus daugiau, palyginti su vienkartinė doze. Esant pusiausvyrinei koncentracijai, voklosporino $C_{\max}$ vidurkis visame kraujyje buvo 120 ng/ml (32 % PI), o mažiausia koncentracija prieš dozės vartojimą – 15,0 ng/ml (49 % PI). Remiantis *in vitro* duomenimis tiriant, ar voklosporinas veikia kaip efliukso nešiklių P-gp arba BCRP substratas, išvadų daryti negalima, tačiau kliniškai reikšmingo P-gp / BCRP inhibitorių poveikio nesitikima.

Voklosporiną vartojant su maistu sumažėjo ir absorbcijos greitis, ir jos apimtis. Vartojant su riebiu maistu, voklosporino $C_{\max}$ ir AUC sumažėjo atitinkamai 53 % ir 25 %, o vartojant su neriebiu maistu – 29 % ir 15 %. Šie pakitimai nelaikomi kliniškai reikšmingais, todėl voklosporiną galima vartoti su maistu arba be jo.

Pasiskirstymas

97 % voklosporino jungiasi su kraujo plazmos baltymais. Voklosporinas ekstensyviai įsiskverbia į eritrocitus, o pasiskirstymas visame kraujyje ir kraujo plazmoje priklauso nuo koncentracijos bei temperatūros. Atlikus pacientų populiacijos farmakokinetikos analizę nustatytas tariamasis pasiskirstymo tūris (V_{ss}/F) buvo 2 154 l.

Biotransformacija

Voklosporinas ekstensyviai metabolizuojamas, daugiausia dalyvaujant CYP3A4, ir susidaro oksidaciniai metabolitai. Po vienkartinės [^{14}C] voklosporino dozės pavartojimo pagrindinis kraujotakoje esantis komponentas buvo voklosporinas. Žmogaus visame kraujyje buvo nustatytas vienas pagrindinis metabolitas, kuris sudarė 16,7 % bendrosios ekspozicijos. Nemanoma, kad pagrindinis metabolitas turės įtakos farmakologiniam voklosporino poveikiui, nes limfocitų proliferacijos tyrimu nustatyta, kad jis sukelia maždaug 8 kartus silpnesnį poveikį ir jo ekspozicija mažesnė nei voklosporino.

Eliminacija

Vidutinis tariamasis klirensas esant pusiausvyrinei koncentracijai (KL_{ss}/F) po 23,7 mg dozės vartojimo du kartus per parą yra 63,6 l/val. (37,5 % VK). Galutinio pusinės eliminacijos laiko ($t_{1/2}$) vidurkis esant pusiausvyrinei koncentracijai yra maždaug 30 valandų (intervalas: nuo 24,9 val. iki 36,5 val.).

Po vienkartinės 70 mg [^{14}C] voklosporino dozės suvartojimo per burną praėjus 168 valandoms,

nustatyta 94,8 % radioaktyviai žymėtos medžiagos: 92,7 % išmatose (įskaitant 5 % nepakitusio voklosporino) ir 2,1 % šlapime (įskaitant 0,25 % nepakitusio voklosporino).

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Tiriant sveikus savanorius netiesinis dozės ir ekspozicijos santykis nustatytas mažesnių tirtų dozių diapazone (nuo 0,25 mg/kg iki 1,5 mg/kg du kartus per parą); tai turėjo reliatyviai mažą poveikį farmakokinetikai. Dozės proporcingumo koeficientas visada buvo mažesnis nei 1,5. Šis netiesinis pobūdis nenustatytas tiriant dozavimo diapazoną VN sergantiems pacientams.

Farmakokinetika ypatingų grupių pacientams

Inkstų funkcijos sutrikimas

Klinikinių tyrimų metu inkstų funkcija stebėta pagal aGFG ir dozės koreguotos pagal iš anksto nustatytą koregavimo protokolą. Į tyrimą įtrauktiems VN sergantiems pacientams pradinis aGFG buvo > 45 ml/min/1,73 m². Dozė koreguota pagal 1-ojoje lentelėje pateiktas rekomendacijas.

Specifinis inkstų funkcijos sutrikimo tyrimas parodė, kad po vienkartinės ir kartotinių voklosporino dozių pavartojimo $C_{\max}$ ir AUC savanoriams, kuriems buvo lengvas (kreatinino klirensas [KL_{Kr}] nuo 60 ml/min iki 89 ml/min., vertinant pagal Kokrofto ir Golto [*Cockcroft-Gault*] lygtį) ir vidutinis (KL_{Kr} nuo 30 ml/min. iki 59 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, buvo panašūs, palyginus su savanorių, kurių inkstų funkcija buvo normali ($KL_{Kr} \geq 90$ ml/min.), rodmenimis. Po vienkartinės voklosporino dozės pavartojimo savanoriams, kuriems buvo sunkus inkstų funkcijos sutrikimas ($KL_{Kr} < 30$ ml/min.), $C_{\max}$ ir AUC padidėjo atitinkamai 1,5 karto ir 1,7 karto. Galutinės stadijos inkstų ligos (GSIL) taikant hemodializę ar jos netaikant poveikis voklosporino farmakokinetikai nežinomas (žr. 4.2 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Specifinio kepenų funkcijos sutrikimo tyrimo metu voklosporino sisteminė ekspozicija pacientams, kuriems buvo lengvas arba vidutinis kepenų funkcijos sutrikimas (atitinkamai A ir B klasės pagal *Child-Pugh*), lyginta su ekspozicija sveikiems kontrolinės grupės tiriamiesiems, kurių kepenų funkcija buvo normali. Pacientams, kuriems buvo lengvas arba vidutinis kepenų funkcijos sutrikimas, voklosporino $C_{\max}$ ir AUC_{0–48} buvo atitinkamai 1,5 karto ir 2 kartus didesnis (žr. 4.2 skyrių). Voklosporino vartojimas pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (C klasės pagal *Child-Pugh*), neįvertintas, todėl šiems pacientams jo vartoti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Amžius, rasė, lytis ir kūno masė

Populiacijos farmakokinetikos analizė, kuria vertintas amžiaus, lyties, rasės ir kūno masės poveikis, kliniškai reikšmingos šių koveiksnių įtakos voklosporino ekspozicijai nerodo.

Laktacija

Žindydėms savanorėms pavartojus vieną 23,7 mg voklosporino dozę (žr. 4.6 skyrių), į motinos pieną per 48 val. išsiskyrė vidutiniškai 0,00472 mg voklosporino, kurio 80 % išsiskyrė per 12 val. Duomenys rodo, kad voklosporino ekspozicijos piene ir motinos kraujyje santykis buvo nuo 0,42 iki 0,95. Kūdikiams vartojant 200 ml/kg/d. motinos pieno, didžiausia santykinė dozė buvo 1,4 % motinos dozės, pakoreguotos pagal svorį.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Klinikinių tyrimų metu nepastebėtos nepageidaujamos reakcijos, kurių pasireiškė gyvūnams esant panašiai į klinikinę ekspozicijai ir kurios gali turėti klinikinės reikšmės, yra nurodytos toliau.

Kartotinių dozių tyrimų su gyvūnais metu nustatyta neurohistologinių pokyčių, tokių kaip gliozė ir perivaskuliniai infiltratai galvos ir nugaros smegenyse, žiurkėms, tačiau tokių sutrikimų nenustatyta šunims arba beždžionėms. Tokio poveikio nestebėta skiriant dozes, sudarančias maždaug 0,3 maksimalios rekomenduojamos dozės žmonėms (MRDŽ), kuri yra 23,7 mg voklosporino du kartus per parą, atsižvelgiant į vaistinio preparato ekspoziciją (AUC).

39 savaitių per burną skiriamo vaistinio preparato toksikologijos tyrimo su *Cynomolgus* beždžionėmis metu, piktybinių limfomų atsirado skiriant 150 mg/kg paros dozę (gyvūnų patinams maždaug 4 kartus, o patelėms – 7 kartus didesnę nei MRDŽ, atsižvelgiant į vaistinio preparato ekspoziciją [AUC]). Ši dozė beždžionėms sukėlė stiprų imunės sistemos slopinimą, vertinant pagal maksimalų kalcineurino slopinimo lygį (E_{max}), kuris buvo didesnis kaip 80 %. Šio radinio nepastebėto neigiamo poveikio riba (angl. *no-observed-adverse-effect level*, NOAEL) gyvūnų patinams ir patelėms buvo 75 mg/kg per parą (maždaug 4 kartus didesnė nei MRDŽ, atsižvelgiant į vaistinio preparato ekspoziciją [AUC]).

Atliekant įprastus genotoksiškumo tyrimus voklosporino mutageninio arba genotoksinio poveikio nestebėta.

2 metų trukmės pelių kancerogeniškumo tyrimais su per burną skiriamu voklosporinu nustatytas padidėjęs piktybinės leukomos dažnis didžiausios tirtos dozės grupėje (30 mg/kg per parą; maždaug 7,5 kartų didesnės už MRDŽ, atsižvelgiant į vaistinio preparato ekspoziciją [AUC]). Šis rezultatas laikytinas antriniu voklosporino sukeliama imuninės sistemos slopinimo poveikiu. NOAEL buvo 10 mg/kg per parą (atitiko maždaug 1 MRDŽ, atsižvelgiant į vaistinio preparato ekspoziciją [AUC]).

Žiurkių vaisingumo tyrimo metu skiriant 50:50 voklosporino ir jo cisizomero mišinį 25 mg/kg paros doze, nustatytas patinų reprodukcinį organų, įskaitant sėklidžių prielipo lataką, sėklidžių prielipą, sėklinės pūsleles, prostatą ir sėklides, masės sumažėjimas. Šių radinių NOAEL buvo 10 mg/kg per parą (maždaug 5 kartus didesnė nei MRDŽ, atsižvelgiant į vaistinio preparato ekspoziciją [AUC]). Poravimosi ir vislumo parametrai, spermatozoidų judrumas, skaičius ir tankis, rudos etapų skaičius per 14 parų bei Cezario pjūvių parametrai išliko nepakitę. Prostatos ir sėklidžių masės sumažėjimas nustatytas ir 13 savaitių bei 26 savaitių trukmės kartotinių dozių toksiškumo tyrimais, kurių metu per burną skirtos 25 mg/kg ir 10 mg/kg - 50:50 voklosporino ir jo cisizomero mišinio paros dozės (arba 18 kartų ir 7 kartus didesnės už MRDŽ, atsižvelgiant į vaistinio preparato ekspoziciją [AUC]). Šio poveikio NOAEL 26 savaitių kartotinių dozių tyrimo metu buvo 2,5 mg/kg per parą (maždaug atitinka 1 MRDŽ, atsižvelgiant į vaistinio preparato ekspoziciją [AUC]).

Embriono ir vaisiaus raidos tyrimai atlikti su 50:50 voklosporino ir jo cisizomero mišiniu, skirtu žiurkėms ir triušiams, bei su voklosporinu, skirtu triušiams. Toksinis poveikis embrionui ir vaisiui stebėtas tik skiriant vaikingai patelei toksinį poveikį sukėlusias dozes (tos dozės žiurkėms buvo 15 kartų didesnės, o triušiams atitiko 1 MRDŽ, atsižvelgiant į vaistinio preparato ekspoziciją [AUC]). Poveikis vaikingai patelei apėmė kūno masės pokyčius ir (arba) pieno liaukų patinimą, o poveikį vaisiui sudarė nežymus kūno masės sumažėjimas ir susiję skeleto vystymosi sutrikimai. Tyrimų metu formavimosi ydų nenustatyta. NOAEL žiurkėms buvo 10 mg/kg per parą, o triušiams – 1 mg/kg per parą (tos dozės žiurkėms buvo maždaug 7 kartus didesnės, o triušiams atitiko 0,01 MRDŽ, atsižvelgiant į vaistinio preparato ekspoziciją [AUC]).

Atliekant prenatalinės ir postnatalinės raidos tyrimą su žiurkėmis, vaikingai patelei sukeltas toksinis poveikis skiriant 50:50 voklosporino ir jo cisizomero mišinio 25 mg/kg per parą (maždaug 17 kartų didesnę nei MRDŽ dozę atsižvelgiant į vaistinio preparato ekspoziciją [AUC]), nustatytas vėlesnis atsivedimas (distocija), susijęs su vidutinio visų atsivestų jauniklių skaičiaus ir išgyvenusių jauniklių vadoje skaičiaus sumažėjimu. Ši dozė buvo susijusi su toksiniu poveikiu vaikingai patelei, pasireiškusiu mažesniu kūno masės prieaugiu. Patelėms ir jų jaunikliams nepageidaujamo poveikio nenustatyta skiriant maždaug 3 kartus didesnes už MRDŽ ir mažesnes dozes (atsižvelgiant į vaistinio preparato ekspoziciją [AUC], kai vaikingai patelei per burną skirta 10 mg/kg per parą NOAEL dozė). Poveikio jauniklių patelių ir patinėlių elgesio ir fizinei raidai arba reprodukcinei elgsenai nenustatyta. Poveikio atsivedimui ir jauniklių išgyvenamumui nesukėlusio dozė buvo 10 mg/kg per parą.

Sušėrus [^{14}C]-voklosporino laktuojančioms žiurkėms, radioaktyviai žymėtas vaistinis preparatas greitai pasiskirstė į pieną. Kadangi vaistinis preparatas patenka į gyvūnų pieną, tikėtina, kad jis pateks ir į motinos pieną.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Etanolis

Vitaminas E (E307) polietilenglikolio sukcinatas (tokofersolanas)

Polisorbatas 40

Vidutinės grandinės trigliceridai

Kapsulės apvalkalas

Želatina

Sorbitolis

Glicerolis

Išgrynintas vanduo

Titano dioksidas (E171)

Raudonasis geležies oksidas, (E172)

Geltonasis geležies oksidas (E172)

Pagalbinės gamybos priemonės

Sojų lecitinas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti gamintojo lizdinėje plokštelėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Minkštosios kapsulės tiekiamos šaltuoju būdu formuojamose aliuminio lizdinėse plokštelėse, kurias sudaro šiluminio sandarinimo metodu sujungtos laminuotos nugarinė ir dengiamoji dalys. Kiekvienoje lizdinėje plokštelėje yra 18 minkštųjų kapsulių. Vienoje dėžutėje yra 180 arba 576 minkštosios kapsulės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Herikerbergweg 292

1101 CT Amsterdam

Nyderlandai

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1678/001 (180 minkštųjų kapsulių)

EU/1/22/1678/002 (576 minkštosios kapsulės)

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2022 m. rugsėjo 15 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

Registruotojas pirmąjį šio vaistinio preparato PASP pateikia per 6 mėnesius nuo registracijos dienos.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**KARTONO DĖŽUTĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Lupkynis 7,9 mg minkštosios kapsulės
voklosporinas

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekvienoje minkštojoje kapsulėje yra 7,9 mg voklosporino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra alkoholio (etanolio), sorbitolio ir gali būti sojų lecitino pėdsakų.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Minkštoji kapsulė
180 minkštųjų kapsulių
576 minkštosios kapsulės

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Vartoti per burną.
Nuryti minkštąsias kapsules nepažeistas.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti gamintojo lizdinėje plokštelėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/22/1678/001 (180 minkštųjų kapsulių)
EU/1/22/1678/002 (576 minkštosios kapsulės)

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

lupkynis 7,9 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT LIZDINIŲ PLOKŠTELIŲ ARBA DVISLUOKSNIŲ
JUOSTELIŲ**

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Lupkynis 7,9 mg kapsulė
voclosporinum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Otsuka

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Lupkynis 7,9 mg minkštosios kapsulės

voklosporinas (*voclosporinum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet koki Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Lupkynis ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Lupkynis
3. Kaip vartoti Lupkynis
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Lupkynis
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Lupkynis ir kam jis vartojamas

Lupkynis sudėtyje yra veikliosios medžiagos voklosporino. Šis vaistas skirtas gydyti vyresniems kaip 18 metų suaugusiems, sergantiems vilkliginiu nefritu (vilkligės sukeltu inkstų uždegimu).

Lupkynis veiklioji medžiaga priklauso vaistų, vadinamų kalcineurino inhibitoriais, grupei; šie vaistai gali kontroliuoti organizmo imuninį atsaką (imunosupresantai). Sergant vilklige, imuninė sistema (natūralus organizmo apsaugos mechanizmas) klaidingai puola savo kūno dalis, įskaitant inkstus (sukelia vilkliginį nefritą). Vaistas susilpnina imuninės sistemos atsaką ir taip slopina inkstų uždegimą bei lengvina tokius simptomus kaip kojų, kulkšnių arba pėdų patinimas, aukštas kraujospūdis, nuovargis, taip pat pagerina inkstų funkciją.

2. Kas žinotina prieš vartojant Lupkynis

Lupkynis vartoti draudžiama

- Jeigu yra alergija voklosporinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).
- Jeigu vartojate kitų vaistų, pavyzdžiui ketokonazolo tablečių (skirtų Kušingo sindromui gydyti; juo sergant organizme išsiskiria per daug kortizolio), itrakonazolo arba klaritromicino (skirtų tam tikroms grybelinėms ir bakterinėms infekcijoms gydyti).

Ispėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Lupkynis, jeigu Jums yra bet kuri iš šių būklių:

- jeigu pasunkėjo Jūsų inkstų liga, šio vaisto dozė gali būti pakeista. Gydytojas reguliariai tikrins, ar nesutriko Jūsų inkstų veikla;
- jeigu yra grynosios eritropoetinės ląstelių aplazijos (GELA) – reto sutrikimo, kai kaulų čiulpai

gamina nepakankamai raudonųjų kraujo ląstelių – rizikos veiksnių. Tokie rizikos veiksniai yra praeityje buvusi parvoviruso B19 infekcija arba kitas anksčiau taikytas gydymas, galintis sukelti GELA;

- jeigu yra padidėjęs kraujospūdis arba jeigu jis padidėjo gydymo metu. Pirmąjį gydymo mėnesį gydytojas tikrins Jūsų kraujospūdį kas dvi savaites, o vėliau – reguliariai. Jis Jums gali skirti vaistų kraujospūdžiui mažinti arba gali nurodyti nutraukti šio vaisto vartojimą;
- šis vaistas gali padidinti nervų sistemos sutrikimų, tokių kaip galvos skausmas, drebulys, regos pakitimai, traukuliai, minčių susipainiojimas arba vienos ar daugiau galūnių silpnumas, riziką. Jeigu atsirado arba pasunkėjo bet kuris iš šių simptomų, gydytojas gali nuspręsti nutraukti vaisto vartojimą arba sumažinti jo dozę (žr. 4 skyrių);
- jeigu ketinate skiepytis arba skiepijotės per pastarąsias 30 dienų. Šis vaistas gali veikti organizmo atsaką į skiepus, todėl skiepijimas gydymo laikotarpiu gali būti mažiau veiksmingas;
- jeigu anksčiau esate patyrę staigių, gyvybei pavojingų alerginių reakcijų (anafilaksinių reakcijų) į sojas arba žemės riešutus, nevartokite šio vaisto.

Vartojant šio vaisto gali padidėti kalio koncentracija kraujyje; tai gali būti pavojinga ir gali reikėti gydymo. Gydymo metu gydytojas reguliariai tirs kalio koncentraciją.

Šis vaistas netirtas su pacientais, kuriems yra sunkių kepenų sutrikimų, todėl šiems pacientams jo vartoti nepatartina.

Šis vaistas gali turėti įtakos elektrinei širdies veiklai (gali pailgėti QT intervalas). Tai gali sukelti pavojingą širdies ritmo sutrikimą. Ankstyvieji simptomai yra svaigulys ir apalpinimas.

Saulės šviesa ir UV spinduliai

Šis vaistas gali padidinti tam tikros rūšies vėžio (ypač odos vėžio) atsiradimo riziką. Turite vengti saulės arba UV spindulių apšvitos arba ją riboti dėvėdami tinkamus apsauginius drabužius ir dažnai naudodami nuo saulės spindulių poveikio apsaugančias priemones, turinčias aukštą apsaugos faktorių.

Infekcijos

Šis vaistas gali padidinti infekcijų, kurios kartais gali būti pavojingos arba mirtinos, pasireiškimo riziką. Pastebėję bet kokių infekcijos požymių (pavyzdžiui, karščiavimą, šaltkrėtį arba gerklės skausmą), kreipkitės į gydytoją. Gydytojas nuspręs, ar turite nutraukti šio vaisto vartojimą (žr. 4 skyrių).

Vaikams ir paaugliams

Nevartokite šio vaisto, jeigu Jums mažiau kaip 18 metų, nes jo vartojimas šiai amžiaus grupei neištirtas.

Senyvi žmonės

Nepatartina vartoti šio vaisto, jeigu Jums daugiau kaip 75 metai, nes jo vartojimas šiai amžiaus grupei neištirtas.

Kiti vaistai ir Lupkynis

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote ar ketinate vartoti kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Ypač būtina pasakyti gydytojui, jeigu vartojate:

- vaistus grybelinėms infekcijoms gydyti, pavyzdžiui, itrakonazolą ir flukonazolą;
- vaistus Kušingo sindromui (kai organizmas gamina per daug kortizolio) gydyti, pvz., ketokonazolo tabletes;
- vaistus aukštam kraujospūdžiui mažinti arba širdies ligoms gydyti, pavyzdžiui, digoksiną, diltiazemą ir verapamilį;
- vaistus kraujo krešulių susidarymo profilaktikai, pavyzdžiui dabigatrano eteksilatą;
- vaistus epilepsijai gydyti, pavyzdžiui, karbamazepiną ir fenobarbitalį;
- augalinius preparatus, kurių sudėtyje yra paprastųjų jonažolių, lengvai depresijai gydyti;
- vaistus simptomams, susijusiems su sezonine alergine sloga, lengvinti, pavyzdžiui,

- feksofenadiną;
- antibiotikus bakterinėms infekcijoms gydyti, pavyzdžiui, rifampiciną, klaritromiciną ir eritromiciną;
- vaistus cholesterolio koncentracijai mažinti, pavyzdžiui, simvastatiną, atorvastatiną, rozuvastatiną ir pravastatiną;
- vaistus ŽIV infekcijoms gydyti, pavyzdžiui, antiretrovirusinį vaistą efavirenzą.

Lupkynis vartojimas su maistu ir gėrimais

Šį vaistą galima vartoti su maistu arba be jo. Gydomosi šiuo vaistu laikotarpiu venkite valgyti greipfrutų ir gerti jų sulčių, nes tai gali turėti įtakos vaisto veikimui.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju.

Šis vaistas nerekomenduojamas vartoti nėštumo metu ir vaisingo amžiaus moterims, kurios nevartoja kontracepcijos priemonių.

Pasakykite gydytojui, jei žindote kūdikį. Šis vaistas gali išsiskirti į motinos pieną ir nežinoma, ar šis vaistas gali paveikti Jūsų kūdikį. Gydytojas su Jumis aptars, ar nutraukti gydymą šiuo vaistu žindymo metu, ar nutraukti žindymą.

Duomenų apie šio vaisto poveikį žmonių vaisingumui nėra.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Nesitikima, kad Lupkynis turėtų kokią nors poveikį Jūsų gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus.

Lupkynis sudėtyje yra alkoholio

Kiekvienoje šio vaisto kapsulėje yra 21,6 mg alkoholio (etanolio), todėl Lupkynis 3 kapsulių dozėje yra 64,8 mg etanolio, kas atitinka mažiau kaip 2 ml alaus arba 1 ml vyno. Toks mažas alkoholio kiekis, esantis šio vaisto sudėtyje, nesukelia pastebimo poveikio.

Lupkynis sudėtyje yra sorbitolio

Kiekvienoje šio vaisto kapsulėje yra 28,7 mg sorbitolio.

Lupkynis sudėtyje gali būti sojų lecitino

Šiame vaiste gali būti sojų lecitino pėdsakų. Jeigu sojos arba žemės riešutai Jums sukelia anafilaksinių reakcijų, šio vaisto vartoti negalima.

3. Kaip vartoti Lupkynis

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama per burną vartojama Lupkynis dozė yra trys kapsulės du kartus per parą.

Kapsules reikia nuryti nepažeistas, jas galima vartoti su maistu arba be jo.

Vartokite kasdienes dozes maždaug tuo pačiu laiku. Tarp dozių turi praeiti ne mažiau kaip 8 valandos, o geriausia kiek įmanoma stengtis vartoti taip, kad tarp dozių būtų praėjusios 12 valandų (pavyzdžiui, 8 valandą ryte ir 20 valandą vakare).

Šį vaistą reikia vartoti kartu su kitu imunitetą slopinančiu vaistu mikofenolato mofetiliu.

Ką daryti pavartojus per didelę Lupkynis dozę?

Jeigu netyčia suvartojote per daug kapsulių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vykite į artimiausios

ligoninės skubios pagalbos skyrių. Perdozavimas gali pasireikšti tokiais simptomais kaip dažnas širdies plakimas ir tremorai (nekontroliuojamas vienos ar kelių kūno dalių drebėjimas ar virpėjimas).

Pamiršus pavartoti Lupkynis

Jeigu praleidote dozę, suvartokite ją kuo greičiau per 4 valandas nuo praleistos dozės vartojimo laiko. Jeigu nuo įprasto šio vaisto vartojimo laiko praėjo daugiau kaip 4 valandos, praleiskite pamirštą dozę ir vartokite kitą dozę įprastu laiku. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Lupkynis

Nenutraukite gydymo, kol to nenurodys gydytojas.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Vartojant šį vaistą, gali pasireikšti toliau nurodytas šalutinis poveikis:

Sunkus šalutinis poveikis

Pasireiškus bet kuriam iš šių reiškinių, nedelsdami kreipkitės į gydytoją, nes jis gali patarti nutraukti šio vaisto vartojimą arba sumažinti dozę.

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Infekcijos simptomai (pavyzdžiui, karščiavimas, kūno maudimas, nuovargio pojūtis, kosulys arba čiaudulys, pykinimas, vėmimas ar viduriavimas).

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Atsiradę nauji nervų arba smegenų sutrikimai, pavyzdžiui, traukuliai.

Kitas šalutinis poveikis

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Viršutinių kvėpavimo takų infekcija;
- Raudonųjų kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas, galintis sukelti odos blyškumą, silpnumą arba dusulį (mažakraujystė);
- Galvos skausmas;
- Padidėjęs kraujospūdis;
- Kosulys;
- Viduriavimas;
- Pilvo skausmas;
- Inkstų funkcijos pokyčiai, dėl kurių gali sumažėti kūno išskiriamo šlapimo kiekis ir gali atsirasti arba pasunkėti kojų ar pėdų tinimas.

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Karščiavimas, kosulys, sunkumas arba skausmas kvėpuojant, švokštimas, krūtinės skausmas kvėpuojant (galimi plaučių uždegimo simptomai); Infekcijos, kurios gali būti bakterinės (pavyzdžiui, šlapimo takų infekcijos) arba virusinės (pavyzdžiui, juostinė pūslelinė);
- Skrandžio ir žarnyno uždegimas;
- Gripas;
- Padidėjęs kalio kiekis, nustatomas tiriant kraują;
- Sumažėjęs apetitas;
- Drebulys;
- Pykinimas;

- Nenormalus dantenų patinimas, kraujavimas ir (arba) uždegimas;
- Opos burnoje;
- Virškinimo sutrikimas;
- Plaukų slinkimas;
- Perteklinis ir (arba) nenormalus plaukų augimas bet kurioje kūno vietoje.

Šalutinio poveikio reiškiniai, kurių dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis):

- Padidėjęs jautrumas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Lupkynis

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant kartoninės dėžutės ir lizdinės plokštelės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti gamintojo lizdinėje plokštelėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo drėgmės.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Lupkynis sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra voklosporinas. Kiekvienoje Lupkynis minkštojoje kapsulėje yra 7,9 mg voklosporino.
- Pagalbinės medžiagos yra:
Kapsulės turinys: etanolis, vitaminas E (E307) polietilenglikolio sukcinatas (tokofersolanas), polisorbato 40 ir vidutinės grandinės trigliceridai.
Kapsulės apvalkalas: želatina, sorbitolis, glicerolis, išgrynintas vanduo, titano dioksidas (E171), raudonasis geležies oksidas (E172), geltonasis geležies oksidas (E172)
Pagalbinė gamybos priemonė: sojų lecitinas

Lupkynis išvaizda ir kiekis pakuotėje

Lupkynis 7,9 mg rožinės / oranžinės minkštosios kapsulės, kurių matmenys maždaug 13 mm × 6 mm, supakuotos į lizdines plokšteles. Kiekvienoje lizdinėje plokštelėje yra 18 minkštųjų kapsulių. Vienoje dėžutėje yra 180 arba 576 minkštosios kapsulės.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas.**Kiti informacijos šaltiniai**

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje

<http://www.ema.europa.eu>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

IV PRIEDAS

MOKSLINĖS IŠVADOS IR REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO (-Ų) SĄLYGŲ KEITIMO PAGRINDAS

Mokslinės išvados

Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (*PRAC*), atsižvelgdamas į *PRAC* parengtą voklosporino periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarė toliau išdėstytas mokslines išvadas.

Atsižvelgiant į turimus duomenis apie padidėjusį jautrumą iš klinikinio tyrimo, pranešimų po pateikimo į rinką, įskaitant 10 atvejų, kai buvo artimas laikinis sąryšis, 6 pagerėjimo nutraukus vartojimą atvejus ir (arba) 2 pablogėjimo pratęsus vartojimą atvejus, *PRAC* mano, kad priežastinis voklosporino vartojimo ir padidėjusio jautrumo sąryšis yra bent pagrįstai tikėtinas.

Atsižvelgiant į turimus duomenis apie pneumoniją iš klinikinių tyrimų, pranešimų po pateikimo į rinką, įskaitant 24 atvejus, kai buvo artimas laikinis sąryšis, ir tikėtiną veikimo mechanizmą, *PRAC* mano, kad priežastinis voklosporino vartojimo ir plaučių uždegimo sąryšis yra bent pagrįstai tikėtinas.

Atsižvelgiant į turimus duomenis apie burnos išopėjimą iš klinikinių tyrimų, pranešimų po pateikimo į rinką, įskaitant 11 atvejų, kai buvo artimas laikinis sąryšis, *PRAC* mano, kad priežastinis voklosporino vartojimo ir burnos išopėjimo sąryšis yra bent pagrįstai tikėtinas.

PRAC padarė išvadą, kad informacija apie vaistinius preparatus, kurių sudėtyje yra voklosporino, turėtų būti atitinkamai pakeista.

Peržiūrėjęs *PRAC* rekomendaciją, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (*CHMP*) pritaria *PRAC* bendrosioms išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta ši rekomendacija.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl voklosporino, *CHMP* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra voklosporino, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CHMP rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.