

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lupkynis 7,9 mg mīkstās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra mīkstā kapsula satur 7,9 mg voklosporīna (*voclosporinum*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību

Katra mīkstā kapsula satur 21,6 mg etilspirta un 28,7 mg sorbīta.
Lupkynis var saturēt niecīgu daudzumu sojas lecitīna (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Kapsula, mīkstā (kapsula)
Sārtas/oranžas, ovālas mīkstās kapsulas, kuru izmēri ir apmēram 13 mm × 6 mm.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Lupkynis ir paredzēts lietošanai kombinācijā ar mikofenolāta mofetilu aktīva III, IV vai V kategorijas (tai skaitā jauktas III/V un IV/V kategorijas) *lupus* nefrīta (LN) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Lupkynis jāuzsāk un jāuzrauga kvalificētam ārstam, kuram ir pieredze *lupus* nefrīta diagnosticēšanā un ārstēšanā.

Devas

Ieteicamā deva ir 23,7 mg (trīs 7,9 mg mīkstās kapsulas) divas reizes dienā.

Lupkynis ieteicams lietot pēc iespējas tuvāk 12 stundu grafikā noteiktajam laikam un ar vismaz 8 stundu starplaiku starp devām. Nokavējot devas lietošanas laiku, tā jālieto pēc iespējas drīzāk 4 stundu laikā pēc nokavētā devas lietošanas laika. Ja 4 stundu periods ir pagājis, nākamā kārtējā deva jālieto nākamajā grafikā noteiktajā laikā. Nākamo devu nedrīkst dubultot.

Lupkynis jālieto kombinācijā ar mikofenolāta mofetilu.

Ārstiem pēc vismaz 24 nedēļām jānovērtē terapijas efektivitāte un pirms terapijas turpināšanas jāveic atbilstoša risku un ieguvumu analīze.

Devas pielāgošana, ņemot vērā aGFR

Pirms ārstēšanas ar voklosporīnu uzsākšanas ieteicams noteikt sākotnējo aprēķināto glomerulu

filtrācijas ātrumu (aGFĀ) un pirmā mēneša laikā to noteikt ik pēc divām nedēļām, bet pēc tam — ik pēc četrām nedēļām.

Devas pielāgošana nepieciešama personām ar apstiprinātu samazinātu aGFĀ (saskaņā ar diviem mērījumiem pēc kārtas 48 stundu laikā) un aGFĀ rādītāju zem 60 ml/min/1,73 m². Ja aGFĀ saglabājas ≥ 60 ml/min/1,73 m², devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 1. tabulu).

1. tabula. Ieteicamā devas pielāgošana, ņemot vērā aGFĀ

Apstiprināts aGFĀ samazinājums salīdzinājumā ar sākotnējo rādītāju ¹	Ieteikums
Samazinājums par ≥ 30 %	Pārtraukt voklosporīna lietošanu. Pēc aGFĀ normalizēšanās atsākt ārstēšanu, lietojot 7,9 mg (1 kapsulu) divas reizes dienā un palielinot devu atkarībā no panesības (ņemot vērā nieru darbības rādītājus).
Samazinājums par > 20 % un < 30 %	Samazināt voklosporīna devu par 7,9 mg (1 kapsulu) divas reizes dienā. Pēc divām nedēļām veikt atkārtotu izmeklējumu. Ja samazinātais aGFĀ nav normalizējies, samazināt devu par vēl 7,9 mg (vienu kapsulu) divas reizes dienā.
Samazinājums par ≤ 20 %	Saglabāt līdzšinējo devu un novērot.

¹ Ja aGFĀ saglabājas ≥ 60 ml/min/1,73 m², nekāda rīcība nav nepieciešama.

Pacientiem, kuriem nepieciešama devas samazināšana, pēc divām nedēļām ieteicams veikt atkārtotu izmeklējumu, lai noskaidrotu, vai aGFĀ ir normalizējies. Pacientiem, kuriem deva bijusi jāsamazina pazemināta aGFĀ dēļ, jāapsver devas palielināšana par 7,9 mg divas reizes dienā katru reizi, kad aGFĀ rādītājs ir ≥ 80 % no sākotnējā rādītāja, taču nedrīkst pārsniegt sākumdevu.

Lietošana vienlaikus ar vidēji spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem

Lietojoņi Lupkynis vienlaikus ar vidēji spēcīgiem citohroma P450 (CYP)3A4 inhibitoriem (piem., verapamilu, flukonazolu, diltiazemu), dienas deva jāsamazina līdz 15,8 mg no rīta un 7,9 mg vakarā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (attiecīgi A un B klase saskaņā ar *Child-Pugh* klasifikāciju) ieteicamā sākumdeva ir 15,8 mg divas reizes dienā. Voklosporīna iedarbība pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase saskaņā ar *Child-Pugh* klasifikāciju) nav vērtēta, un voklosporīna lietošana šajā pacientu populācijā nav ieteicama (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Ieteicama rūpīga nieru darbības kontrole (skatīt 1. tabulu un 4.4. apakšpunktu). Ir pieejami ierobežoti dati par Lupkynis lietošanu pacientiem ar sākotnējo aGFĀ no 30 līdz < 45 ml/min/1,73 m². Šiem pacientiem Lupkynis ieteicams lietot tikai tad, ja ieguvums ir lielāks par risku, un sākumdevā 23,7 mg divas reizes dienā.

Lupkynis lietošana pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ < 30 ml/min/1,73 m²) nav pētīta, tādēļ, izņemot gadījumus, kad ieguvums ir lielāks par risku, tā lietošana šiem pacientiem nav ieteicama. Ja tas tiek lietots, ieteicamā sākumdeva ir 15,8 mg divas reizes dienā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki cilvēki

Datu daudzums par lietošanu > 65 gadus veciem LN pacientiem ir ierobežots, un datu par lietošanu > 75 gadus veciem pacientiem nav vispār. Lupkynis lietošana > 75 gadus veciem pacientiem nav ieteicama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Lupkynis drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā no 5 līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lupkynis *lupus* nefrīta ārstēšanai līdz 5 gadus veciem bērniem atbilstošos apmēros nav lietots.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Mīkstās kapsulas jānorij veselas, un tās var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Ieteicams nelietot Lupkynis kopā ar greipfrūtiem vai greipfrūtu sulu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo(-ajām) vielu(-ām) vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Voklosporīna lietošana kopā ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piem., ketokonazolu, itrakonazolu, klaritromicīnu) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Līmfomas un citi ļaundabīgi audzēji

Imūnsupresanti palielina limfomu un citu ļaundabīgu audzēju (it īpaši ādas) attīstības risku. Ieteicams pacientiem rekomendēt izvairīties no saules gaismas vai UV starojuma iedarbības vai ierobežot to iedarbības bez aizsarglīdzekļiem ilgumu.

Nopietnas infekcijas

Imūnsupresanti, tai skaitā voklosporīns, var palielināt bakteriālu, vīrusu, sēnīšu un protozoju infekciju, tai skaitā oportūnistisku infekciju (kas var būt nopietnas vai ar letālu iznākumu), attīstības risku (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ārstēšanas ar voklosporīnu laikā pacienti rūpīgi jākontrolē, lai savlaicīgi konstatētu infekcijas. Konstatējot infekciju, jāizvērtē ieguvumi no turpmākas voklosporīna lietošanas, ņemot vērā ar turpmāku lietošanu saistītos riskus.

Nieru toksicitāte

Tāpat kā citu kalcineirīna inhibitoru lietošanas laikā, arī voklosporīna lietošanas laikā ir konstatētas tādas nevēlamas blakusparādības kā akūta nieru darbības pasliktināšanās vai aGFĀ samazināšanās. Ārstēšanas ar voklosporīnu pirmo četru nedēļu laikā ir konstatēti hemodinamiski aGFĀ rādītāju samazinājumi (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tas novērsams, veicot devas pielāgošanu. Ieteicams regulāri kontrolēt aGFĀ rādītājus (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Eritrocitārā aplāzija

Ziņojumi liecina, ka ar citu kalcineirīna inhibitoru ārstētiem pacientiem ir konstatēti eritrocitārās aplāzijas gadījumi. Visiem šiem pacientiem bija eritrocitārās aplāzijas attīstības riska faktori, piemēram, parvovīrusa B19 infekcija, kāda pamatslimība vai vienlaicīgas terapijas, kas saistītas ar eritrocitārās aplāzijas attīstības risku. Kalcineirīna inhibitoru izraisītas eritrocitārās aplāzijas attīstības mehānisms nav noskaidrots. Diagnosticējot eritrocitāro aplāziju, jāapsver Lupkynis lietošanas pārtraukšana.

Hiperkalēmija

Ziņojumi liecina, ka, lietojot kalcineirīna inhibitorus, tai skaitā voklosporīnu, ir konstatēta hiperkalēmija, kas var būt nopietna un kuras gadījumā var būt nepieciešama ārstēšana (skatīt

4.8. apakšpunktu). Hiperkalēmijas iespējamību var palielināt ar hiperkalēmijas attīstības risku saistītu zāļu (piem., kāliju saudzējošu diurētisko līdzekļu, angiotensīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitoru, angiotensīna receptoru blokatoru (ARB)) vienlaicīga lietošana. Terapijas laikā ieteicams pacientiem periodiski pārbaudīt kālija līmeni serumā.

Hipertensija

Voklosporīns var izraisīt vai pastiprināt sistēmisko hipertensiju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Asinsspiediens jākontrolē ik pēc divām nedēļām pirmā mēneša laikā pēc voklosporīna lietošanas uzsākšanas, bet pēc tam — atbilstoši klīniskajai ainai. Klīniski nozīmīgas asinsspiediena paaugstināšanās gadījumā jāievēro 2. tabulā dotās rekomendācijas.

2. tabula. Rekomendācijas hipertensijas novēršanai

Asinsspiediens	Ieteikums
Sistoliskais spiediens > 130 un ≤ 165 mmHg un diastoliskais spiediens > 80 un ≤ 105 mmHg	Var uzsākt/pielāgot antihipertensīvo terapiju
Asinsspiediens $> 165/105$ mmHg, vērojami hipertensijas simptomi	Pārtraukt voklosporīna lietošanu un uzsākt/pielāgot antihipertensīvo terapiju

QT intervāla pagarināšanās

Lietojot voklosporīnu kombinācijā ar citām zālēm, kas, kā zināms, pagarina QTc intervālu, iespējama klīniski nozīmīga QT intervāla pagarināšanās. Noteikti apstākļi, tai skaitā bradikardija, hipokalēmija vai hipomagnēmija, citu QTc intervālu pagarinošu zāļu vienlaicīga lietošana un iedzimts pagarināta QTc intervāla sindroms var palielināt *torsade de pointes* un/vai pēkšņas nāves risku saistībā ar QTc intervālu pagarinošu zāļu lietošanu.

Neirotoksicitāte

Imūnsupresējošus līdzekļus, tai skaitā voklosporīnu saņemošiem pacientiem ir palielināts neirotoksicitātes risks (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jānovēro, lai savlaicīgi konstatētu jaunus neiroloģiskos simptomus vai to pastiprināšanos, tai skaitā krampjus, trīci vai par mugurējās atgriezeniskās encefalopātijas sindromu liecinošas pazīmes un simptomus, un to konstatācijas gadījumā jāapsver vai nu voklosporīna devas samazināšana, vai arī tā lietošanas pārtraukšana.

Aknu darbības traucējumi

Voklosporīna lietošana pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase saskaņā ar *Child-Pugh* klasifikāciju) nav pētīta, un šī iemesla dēļ tā lietošana šajā pacientu populācijā nav ieteicama.

Vakcinācija

Imūnsupresanti var ietekmēt atbildes reakciju uz vakcināciju, un terapijas laikā iespējama mazāka vakcinācijas efektivitāte. Jāizvairās ievadīt novājinātas dzīvās vakcīnas.

Lietošana vienlaikus ar citām zālēm

Voklosporīnu nav ieteicams lietot vienlaikus ar vidēji spēcīgiem vai spēcīgiem CYP3A4 inducētājiem (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Voklosporīna drošums un efektivitāte, to lietojot kombinācijā ar ciklofosfamīdu, nav pierādīta.

Palīgvielas

Etilspirts

Šīs zāles satur 21,6 mg spirta (etilspirta) katrā mīkstajā kapsulā. Tādējādi viena 23,7 mg Lupkynis

deva satur 64,8 mg etilspirta. Katrā šo zāļu 23,7 mg devā esošais daudzums atbilst mazāk nekā 2 ml alus vai 1 ml vīna. Šo zāļu sastāvā esošajam nelielajam spirta daudzumam nebūs nekādas manāmas iedarbības.

Sorbīts

Šīs zāles satur 28,7 mg sorbīta katrā mīkstajā kapsulā. Jāņem vērā papildu ietekme no vienlaicīgi lietotiem sorbītu (vai fruktozi) saturošiem produktiem un sorbīta (vai fruktozes) uzņemšanas ar uzturu. Sorbīta daudzums iekšķīgi lietojamās zālēs var ietekmēt citu vienlaicīgi iekšķīgi lietotu zāļu biopieejamību.

Sojas lecitīns (iespējams atlikums no ražošanas procesa)

Šīs zāles var saturēt nelielu daudzumu sojas lecitīna. Šīs zāles nedrīkst lietot pacienti, kuriem bijušas anafilaktiskas reakcijas pret soju vai zemesriekstiem.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Voklosporīnu metabolizē CYP3A4, un tas ir P-glikoproteīna (P-gp) un organiskā anjonu transporta polipeptīda (OATP)1B1 un OATP1B3 inhibitors.

Citu zāļu spēja ietekmēt voklosporīna iedarbību

Voklosporīnu metabolizē CYP3A4. Vienlaikus lietojot zāles vai augu valsts preparātus, kas, kā zināms, inhibē vai inducē CYP3A4, var būt ietekmēts voklosporīna metabolisms un tādēļ iespējama voklosporīna koncentrācijas asinīs paaugstināšanās vai pazemināšanās.

CYP3A4 inhibitori

Spēcīga CYP3A4 inhibitora ketokonazola klātbūtnē voklosporīna iedarbība bija 18,6 reizes lielāka nekā tad, ja voklosporīns tika lietots viens pats. Voklosporīna lietošana kopā ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piem., ketokonazolu, itrakonazolu, klaritromicīnu) ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Vidēji spēcīga CYP3A4 inhibitora verapamila klātbūtnē voklosporīna iedarbība bija 2,71 reizi lielāka nekā tad, ja voklosporīns tika lietots viens pats. Lietojot voklosporīnu vienlaikus ar vidēji spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piem., verapamilu, flukonazolu, eritromicīnu, diltiazemu, greipfrūtiem un greipfrūtu sulu (skatīt 4.2. apakšpunktu)) deva jāsamazina līdz 15,8 mg no rīta un 7,9 mg vakarā.

Voklosporīna iedarbību var pastiprināt vāji CYP3A4 inhibitori, taču pētījumi *in vivo* nav veikti. Lietojot voklosporīnu vienlaikus ar vājiem CYP3A4 inhibitoriem, deva nav jāpielāgo, taču, uzsākot ārstēšanu ar vāju CYP3A4 inhibitoru, ieteicama papildu aGFĀ kontrole.

CYP3A4 inducētāji

Spēcīga CYP3A4 inducētāja rifampicīna klātbūtnē (600 mg vienu reizi dienā 10 dienas pēc kārtas) voklosporīna iedarbība bija par 87 % vājāka un maksimālā koncentrācija ($C_{\max}$) bija par 68 % zemāka nekā tad, ja voklosporīns tika lietots viens pats. Paredzams, ka vienlaikus lietotas vairākas vidēji spēcīgu CYP3A4 inducētāju devas arī izraisīs klīniski nozīmīgu voklosporīna iedarbības samazinājumu.

Vienlaikus ar voklosporīnu nav ieteicams lietot spēcīgus un vidēji spēcīgus CYP3A4 inducētājus (piem., karbamazepīnu, fenobarbitālu, rifampicīnu, asinszāli, efavirenzu) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Vājāku iedarbību un, iespējams, samazinātu efektivitāti var izraisīt arī vāji CYP3A4 inducētāji, taču klīniskais nozīmīgums nav zināms.

Voklosporīna iespējamā ietekme uz citu zāļu iedarbību

P-gp substrāti

Voklosporīns ir P-glikoproteīna (P-gp) inhibitors. Lietojot voklosporīnu vienlaikus ar vairākām digoksīna devām, digoksīna $C_{\max}$ paaugstinājās 1,51 reizi, bet laukums zem līknes (AUC) palielinājās

1,25 reizes. Jāievēro piesardzība, lietojot voklosporīnu vienlaikus ar jutīgiem P-gp substrātiem — it īpaši tiem, kam ir šaurs terapeitiskās darbības indekss (piem., digoksīnu, dabigatrāna eteksilātu, feksofenadīnu). Tādos gadījumos pacienti atbilstoši jānovēro, kā norādīts attiecīgo zāļu marķējumā.

OATP1B1/OATP1B3 substrāti

Voklosporīns ir OATP1B1 un OATP1B3 transportvielu inhibitors. Vienā klīniskajā pētījumā vienas 40 mg simvastatīna devas lietošana vienlaicīgi ar 23,7 mg voklosporīna divas reizes dienā paaugstināja aktīvā metabolīta — simvastatīna skābes (jutīga OATP1B1/OATP1B3 substrāta) — $C_{\max}$ 3,1 reizi un AUC 1,8 reizes. Tajā pašā pētījumā pamatvielas — simvastatīna (kas arī ir BCRP substrāts) — iedarbība AUC izteiksmē netika ietekmēta, savukārt $C_{\max}$ paaugstinājās 1,6 reizes, ko var attiecināt uz zarnu BCRP un voklosporīna mijiedarbību. Lietojot voklosporīnu vienlaicīgi ar OATP1B1/OATP1B3 substrātiem (piem., simvastatīnu, atorvastatīnu, pravastatīnu, rosuvastatīnu), pacienti jākontrolē, lai savlaicīgi konstatētu nevēlamās blakusparādības, tādas kā miopātija un rabdomiolīze.

BCRP substrāti

Voklosporīns inhibē krūts vēža rezistences proteīnu (*breast cancer resistance protein*; BCRP) *in vitro*. Nevar izslēgt klīniski nozīmīgu intestinālā BCRP inhibīciju, un voklosporīns var paaugstināt šo substrātu koncentrāciju *in vivo*. Jākontrolē krūts vēža rezistences proteīna substrātu lietošana gadījumos, kad nelielas koncentrācijas izmaiņas var izraisīt nopietnu toksicitāti (piem., rosuvastatīna), lietojot vienlaikus ar voklosporīnu.

MMF

Voklosporīna vienlaicīgai lietošanai ar mikofenolāta mofetilu (MMF) nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz mikofenolskābes koncentrāciju asinīs.

CYP3A4 substrāti

Voklosporīna vairākkārtējai iekšķīgai lietošanai (0,4 mg/kg divas reizes dienā) nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz jutīgā CYP3A4 substrāta midazolāma farmakokinētiku.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par voklosporīna lietošanu sievietēm grūtniecības laikā ir ierobežoti (mazāk par 300 grūtniecības iznākumu) vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Lupkynis grūtniecības laikā un sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams.

Barošana ar krūti

Pētījumā 12 pētāmajām personām, kuras baroja ar krūti, augstākā noteiktā voklosporīna deva, kuru uzņēma pilnībā ar krūti barots zīdains, bija 1,4 % no mātes ķermeņa masai pielāgotās devas (skatīt 5.2. apakšpunktu). Voklosporīna ietekme uz jaundzimušajiem/zīdaiņiem nav zināma.

Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt/atturēties no terapijas ar Lupkynis, jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Datu par voklosporīna ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav. Pētījumos ar dzīvniekiem tēviņiem tika konstatētas ar voklosporīna lietošanu saistītas izmaiņas reproduktīvajos orgānos (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Lupkynis neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežākās saistībā ar voklosporīna lietošanu ziņotās nevēlamās blakusparādības ir samazināts aGFĀ (26,2 %) un hipertensija (19,1 %).

Visbiežākās saistībā ar voklosporīna lietošanu ziņotās būtiskās nevēlamās blakusparādības bija infekcijas (10,1 %), akūts nieru bojājums (3 %) un hipertensija (1,9 %).

Ārstēšanas ar voklosporīnu pirmajās četrās nedēļās bieži konstatē hemodinamisku aGFĀ samazinājumu, kas pēc tam stabilizējas pat tad, ja terapija tiek turpināta (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības, kas konstatētas pacientiem ar LN, lietojot ieteikto voklosporīna devu ar terapijas ilguma mediānu 1 gads divos placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos un/vai pēcreģistrācijas lietošanas laikā, ir apkopotas 3. tabulā.

Visas nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai (OSK) un biežumam: ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

3. tabula. Nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Nav zināms
Infekcijas un infestācijas	Augšējo elpceļu infekcija ¹	Pneimonija Gripa <i>Herpes zoster</i> Gastroenterīts Urīnceļu infekcija	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Anēmija		
Imūnās sistēmas traucējumi			Paaugstināta jutība
Vielmaiņas un uztures traucējumi		Hiperkalēmija Samazināta ēstgriba	
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes	Krampji Trīce	
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Hipertensija ²		
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	Klepus		

Kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumi	Caureja Vēdera sāpes ³	Slikta dūša Smaganu hiperplāzija ⁴ Dispepsija Čūlu veidošanās mutē	
Ādas un zemādas audu bojājumi		Alopēcija Hipertrihoze ⁵	
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	Samazināts glomerulu filtrācijas ātrums ^{6,7}	Akūta nieru slimība ⁶ Akūts nieru bojājums ⁶	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā		Nespēks	

¹ Ietver šādus vēlamos terminus: augšējo elpceļu vīrusinfekcija un bakteriāla augšējo elpceļu infekcija.

² Ietver šādus vēlamos terminus: paaugstināts asinsspiediens, paaugstināts diastoliskais asinsspiediens, diastoliska hipertensija.

³ Ietver šādus vēlamos terminus: sāpes vēdera augšdaļā, diskomforta sajūta vēderā.

⁴ Ietver šādus vēlamos terminus: gingivīts, smaganu asiņošana, smaganu hipertrofija, smaganu pietūkums.

⁵ Ietver šādus vēlamos terminus: hipertrihoze, hirsutisms.

⁶ Ietver vēlamo terminu: nieru darbības traucējumi.

⁷ Ietver vēlamo terminu: paaugstināta kreatinīna koncentrācija asinīs.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Infekcijas

Kopējā infekciju sastopamība bija 62,2 % voklosporīna grupā un 54,9 % placebo grupā. Infekcijas, kas konstatētas vismaz 5 % voklosporīnu saņemšo pacientu un vismaz 1 % biežāk nekā placebo saņemšajiem pacientiem, bija urīnceļu infekcija, augšējo elpceļu vīrusinfekcija, *herpes zoster* un gastroenterīts. nopietnas infekcijas konstatētas 10,1 % voklosporīna grupas un 10,2 % placebo grupas pacientu. Biežākās bija pneimonija (4,1 % voklosporīna grupā, 3,8 % placebo grupā), gastroenterīts (1,5 % voklosporīna grupā, 0,4 % placebo grupā) un urīnceļu infekcija (1,1 % voklosporīna grupā, 0,4 % placebo grupā). nopietnas oportūnistiskas infekcijas konstatētas 1,1 % voklosporīna grupas pacientu un 0,8 % placebo grupas pacientu. Infekcijas ar letālu iznākumu bijušas 0,7 % voklosporīnu saņemšo pacientu un 0,8 % placebo saņemšo pacientu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Toksiska iedarbība uz nierēm

Par toksisku iedarbību uz nierēm liecinošas nevēlamās blakusparādības, kas voklosporīna grupā konstatētas par ≥ 1 % biežāk nekā placebo grupā, bija samazināts aGFĀ (26,2 % salīdzinājumā ar 9,4 %), nieru darbības traucējumi (5,6 % salīdzinājumā ar 2,6 %), akūts nieru bojājums (3,4 % salīdzinājumā ar 0,8 %) un hiperkalēmija (1,9 % salīdzinājumā ar 0,8 %). Kā liecina ziņojumi, būtiskas nevēlamās blakusparādības konstatētas 5,2 % voklosporīna grupas pacientu un 3,4 % placebo grupas pacientu.

Biežākās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ bijis nepieciešams pielāgot devu (samazināt devu vai uz laiku pārtraukt lietošanu), bija samazināts aGFĀ (23,6 % voklosporīna grupā, 6,8 % placebo grupā), nieru darbības traucējumi (3,0 % voklosporīna grupā, 0,8 % placebo grupā) un akūts nieru bojājums (0,7 % voklosporīna grupā, 0 placebo grupā). Biežākās nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ zāļu lietošana bijusi neatgriezeniski jāpārtrauc, bija samazināts aGFĀ (3,7 % voklosporīna grupā, 1,9 % placebo grupā) un nieru darbības traucējumi (1,9 % voklosporīna grupā, 1,5 % placebo grupā). Pēc aGFĀ samazināšanās laika līdz atlabšanai mediāna voklosporīna grupas pacientiem ar aGFĀ samazinājumu par ≥ 20 % bija 49 dienas. Līdzīgi arī voklosporīna grupas pacientiem ar aGFĀ samazinājumu par ≥ 30 % laika līdz atlabšanai mediāna bija 102 dienas.

Hipertensija

Kā liecina ziņojumi, hipertensija konstatēta 19,1 % voklosporīna grupas pacientu un 8,6 % placebo

grupas pacientu. Hipertensijas sastopamība vislielākā bija pirmajās četrās voklosporīna lietošanas nedēļās, bet pēc tam tā mazinājās. Hipertensija bija smaga 1,1 % voklosporīna grupas pacientu un 0,8 % placebo grupas pacientu. Būtiska hipertensija konstatēta 1,9 % voklosporīna grupas pacientu un 0,4 % placebo grupas pacientu.

Ilgstoša iedarbība (līdz 36 mēnešiem)

Turpinot terapiju ilgāku laiku (12–36 mēnešus), nevēlamo blakusparādību raksturojums atbilda terapijas pirmajā gadā novērotajam, taču lielāko daļu notikumu sastopamība turpmākajos gados bija mazāka. Kopējā infekciju sastopamība bija 49,1 % voklosporīna grupā un 43,0 % placebo grupā. Infekcijas, kas konstatētas vismaz 5 % voklosporīnu saņemšo pacientu un vismaz 1 % biežāk nekā placebo saņemšajiem pacientiem, bija urīnceļu infekcija, augšējo elpceļu infekcija, augšējo elpceļu vīrusinfekcija un gastroenterīts. Nopietnas infekcijas konstatētas 6,9 % voklosporīna grupas un 8,0 % placebo grupas pacientu. Biežākās bija koronavīrusa infekcija (1,7 % voklosporīna grupā, 5,0 % placebo grupā) un vīrusa izraisīta pneimoniya (1,7 % voklosporīna grupā, 0 % placebo grupā). Par toksisku iedarbību uz nierēm liecinošas nevēlamās blakusparādības, kas voklosporīna grupā konstatētas biežāk nekā placebo grupā, bija samazināts aGFĀ (10,3 % salīdzinājumā ar 5,0 %) un nieru darbības traucējumi (3,4 % salīdzinājumā ar 2,0 %). Kā liecina ziņojumi, hipertensija konstatēta 8,6 % voklosporīna grupas pacientu un 7,0 % placebo grupas pacientu.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ziņojumi liecina, ka, lietojot voklosporīnu, ir konstatēti nejaušas pārdozēšanas gadījumi. Simptomi bija, piemēram, trīce un tahikardija. Kādā mijiedarbības pētījumā, kurā piedalījās veseli brīvprātīgie, ketokonazola un voklosporīna vienlaicīga lietošana 18,6 reizes pastiprināja voklosporīna iedarbību, kā arī bija vērojama kreatinīna koncentrācijas serumā paaugstināšanās, magnija koncentrācijas serumā pazemināšanās un asinsspiediena paaugstināšanās. Citu kalcineirīna inhibitoru pārdozēšanas simptomi, kas voklosporīna lietošanas laikā nav konstatēti, ir, piemēram, galvassāpes, slikta dūša un vemšana, infekcijas, nātrene, letarģija, elektrolītu līmeņu izmaiņas, atlieku slāpekļa koncentrācijas paaugstināšanās asinīs un alanīnaminotransferāzes rādītāju izmaiņas.

Voklosporīna terapijai nav specifiska antidota. Pārdozēšanas gadījumā veicami vispārēji atbalstoši pasākumi un nodrošināma simptomātiska ārstēšana, tai skaitā īslaicīga voklosporīna lietošanas pārtraukšana un atlieku slāpekļa koncentrācijas asinīs, kreatinīna koncentrācijas serumā, aGFĀ un alanīnaminotransferāzes rādītāju izvērtēšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: imūnsupresanti, kalcineirīna inhibitori. ATK kods: L04AD03.

Darbības mehānisms

Voklosporīns ir kalcineirīnu inhibējošs imūnsupresants, kas no devas atkarīgā veidā (līdz maksimālajai devai 1,0 mg/kg) inhibē kalcineirīnu. Limfocītu aktivācija ir saistīta ar intracelulārās kalcija koncentrācijas paaugstināšanos. Kalcineirīns ir no kalcija/kalmodulīna atkarīga fosfatāze, kura iedarbība ir nepieciešama T šūnu limfocītu veidošanās un proliferācijas inducēšanai. Imūnsupresanta iedarbības rezultātā tiek inhibēta limfocītu proliferācija, T šūnu citokīnu veidošanās un T šūnu

aktivācijas virsmas antigēnu ekspresija.

Farmakodinamiskā iedarbība

Kardioelektrofizioloģija

Randomizētā, placebo un aktīvi kontrolētā (400 mg moksifloksacīna) kontrolētā vienas devas pētījumā ar paralēlu pētījuma plānojumu no devas atkarīga QT intervāla pagarināšanās konstatēta, lietojot voklosporīnu devā no 0,5 mg/kg līdz 4,5 mg/kg (līdz 9 reizēm lielāka iedarbība par terapeitisko iedarbību). Lietojot dažādu līmeņu devas, no devas atkarīgs QT intervāla pagarinājums bija vērojams ar laiku līdz maksimālajam QTc intervāla pagarinājumam 4 līdz 6 stundas pēc devas lietošanas. Maksimālās vidējās placebo pielāgotās QTcF izmaiņas attiecībā pret sākotnējo rādītāju pēc voklosporīna 0,5 mg/kg, 1,5 mg/kg, 3,0 mg/kg un 4,5 mg/kg devas lietošanas bija attiecīgi 6,4 ms, 17,5 ms, 25,7 ms un 34,6 ms.

Atsevišķā, randomizētā, placebo kontrolētā, krusteniskā pētījumā, kurā piedalījās 31 vesela pētāmā persona, 7 dienas pēc voklosporīna terapijas, kurā tika lietotas devas 0,3 mg/kg, 0,5 mg/kg un 1,5 mg/kg divas reizes dienā (apmēram 6-kārtīga terapeitiskā iedarbība), netika konstatēts liels vidējais pagarinājums (t.i., > 20 ms). Vienas devas un vairāku devu pētījumos konstatētās QT intervālu pagarināšanās iedarbības mehānisms nav zināms.

Ņemot vērā datus par LN pacientiem, kuri saņēmuši 23,7 mg vai 39,5 mg voklosporīna divas reizes dienā, placebo korigētās QTcF izmaiņas attiecībā pret sākotnējo rādītāju regresīvajā analizē tika iegūta minimāli negatīva slīpne ($-0,065344$ ms/ng/ml), kas statistiski neatšķiras no 0 slīpnes ($p = 0,1042$).

Klīniskā efektivitāte un drošums

Voklosporīna drošums un efektivitāte pētīta divos placebo kontrolētos klīniskajos pētījumos (AURORA 1 un AURA-LV), kuros piedalījās pacienti ar III vai IV kategorijas (vienu pašu vai kombinācijā ar V kategoriju) vai tikai V kategorijas LN. Visi pacienti saņēma MMF fona terapiju (2 g dienā) un kortikosteroīdus (līdz kopumā 1 g metilprednizolona intravenozi (i.v.) 1. un 2. dienā, bet pēc tam perorāli lietojamo kortikosteroīdu sākumdevu 25 mg dienā (vai 20 mg dienā, ja ķermeņa masa bija < 45 kg), to līdz 16. nedēļai pakāpeniski samazinot līdz 2,5 mg dienā).

Pacienti, kuri pabeidza dalību pētījumā AURORA 1, varēja turpināt dalību 2 gadus ilgā turpmākā pētījumā (AURORA 2).

3. fāzes pētījums AURORA 1

Pētījums AURORA 1 bija 3. fāzes, prospektīvs, randomizēts, dubultmaskēts pētījums, kurā 52 nedēļu terapijas periodā tika veikts divas reizes dienā lietotas voklosporīna 23,7 mg devas (atbilst devai 0,37 mg/kg) ($n = 179$) un placebo ($n = 178$) salīdzinājums. Pacientu demogrāfiskie rādītāji pētījumā abās terapijas grupās bija labi līdzsvaroti. Vidējais vecums bija 33 gadi (robežās no 18 līdz 72 gadiem), un vairums pacientu bija sievietes (87,7 %), no kurām 81,8 % bija ar reproduktīvo potenciālu.

Lielākā daļa pacientu bija eiropēdās rases (36,1 %) vai mongoloīdās rases (30,5 %), un apmēram viena trešdaļa no pētījuma populācijas bija spāņu vai Latīņamerikas izcelsmes. Vidējā ķermeņa masa bija 66,5 kg (robežās no 36 kg līdz 142 kg). Laika mediāna kopš sistēmiskās *lupus erythematosus* (SLE) diagnosticēšanas bija 5,0 gadi un laika mediāna kopš LN diagnosticēšanas bija 2,0 gadi.

Pirms dalības pētījumā AURORA 1 uzsākšanas lielākajai daļai pacientu (98 %) LN jau bija iepriekš ārstēts, un apmēram 55 % pacientu atlases laikā lietoja MMF. Pacientu, kuriem LN nebija ārstēts, īpatsvars bija ļoti mazs (2 %).

Vairāk pacientu voklosporīna grupā nekā placebo grupā sasniedza primāro mērķa kritēriju — nieru atbildes reakciju (4. tabula).

4. tabula. AURORA 1 — Galveno efektivitātes mērķa kritēriju kopsavilkums

	Voklosporīns (n = 179) n (%)	Placebo (n = 178) n (%)	Krusteniskā attiecība salīdzinājuma mā ar placebo (95 % TI)	p vērtība
Nieru atbildes reakcija 52. nedēļā	73 (40,8)	40 (22,5)	2,65 (1,64, 4,27)	< 0,001
Nieru atbildes reakcija 24. nedēļā	58 (32,4)	35 (19,7)	2,23 (1,34, 3,72)	= 0,002
Daļēja nieru atbildes reakcija* 24. nedēļā	126 (70,4)	89 (50,0)	2,43 (1,56, 3,79)	< 0,001
Daļēja nieru atbildes reakcija* 52. nedēļā	125 (69,8)	92 (51,7)	2,26 (1,45, 3,51)	< 0,001

* Daļēja nieru atbildes reakcija, to definējot kā UPCR samazinājumu par 50 %.

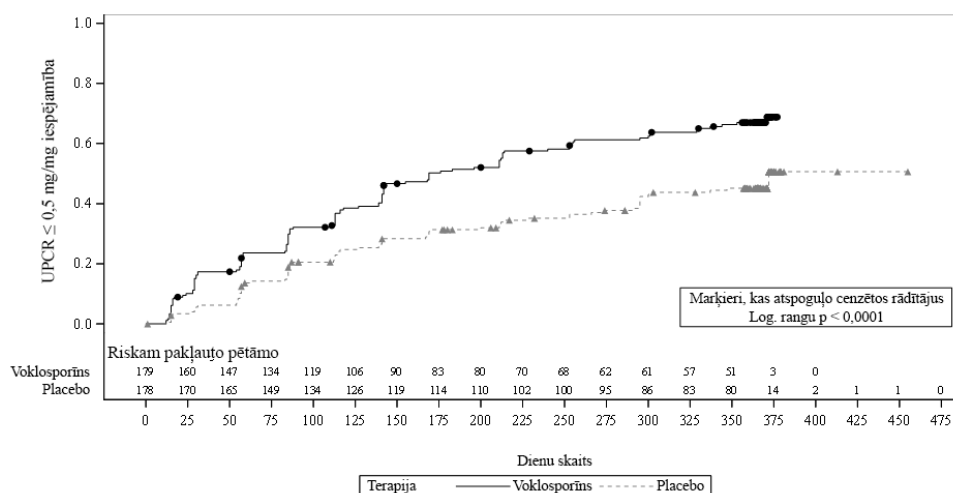
Piebildes: TI = Ticamības intervāls; UPCR = Olbaltumvielu un kreatinīna attiecība urīnā (*Urine protein to creatinine ratio*)

Kopējais pacientu īpatsvars, kuriem 52. nedēļā bija sasniegta katra no saistībā ar primāro mērķa kritēriju vērtētā komponente, voklosporīna grupā salīdzinājumā ar placebo grupu bija šāds:

- olbaltumvielu un kreatinīna attiecība urīnā (*urine protein to creatinine ratio*, UPCR) $\leq 0,5$ mg/mg: 45,3 % salīdzinājumā ar 23,0 %
- ar normālu, stabilu nieru funkciju (definētu kā aGFĀ ≥ 60 ml/min/1,73 m² vai bez apstiprināta aGFĀ samazinājuma par > 20 % attiecībā pret sākotnējo rādītāju): 82,1 % salīdzinājumā ar 75,8 %
- ilgstoši mazās devās lietotu steroīdu klātbūtnē (ne vairāk par 10 mg ≥ 3 dienas pēc kārtas vai kopumā ≥ 7 dienas no 44. līdz 52. nedēļai): 87,2 % salīdzinājumā ar 85,4 %
- un LN ārstēšanai nesaņēma glābējzāles: 91,1 % salīdzinājumā ar 86,5 %

Vairāk pacientu voklosporīna grupā nekā placebo grupā sasniedza UPCR $\leq 0,5$ mg/mg (64,8 % salīdzinājumā ar 43,8 %), un laiks līdz UPCR $\leq 0,5$ mg/mg voklosporīna terapijas gadījumā bija būtiski īsāks (laika mediāna: 169 dienas salīdzinājumā ar 372 dienām placebo gadījumā; risku attiecība (RA) 2,02; 95 % TI: 1,51, 2,70; $p < 0,001$).

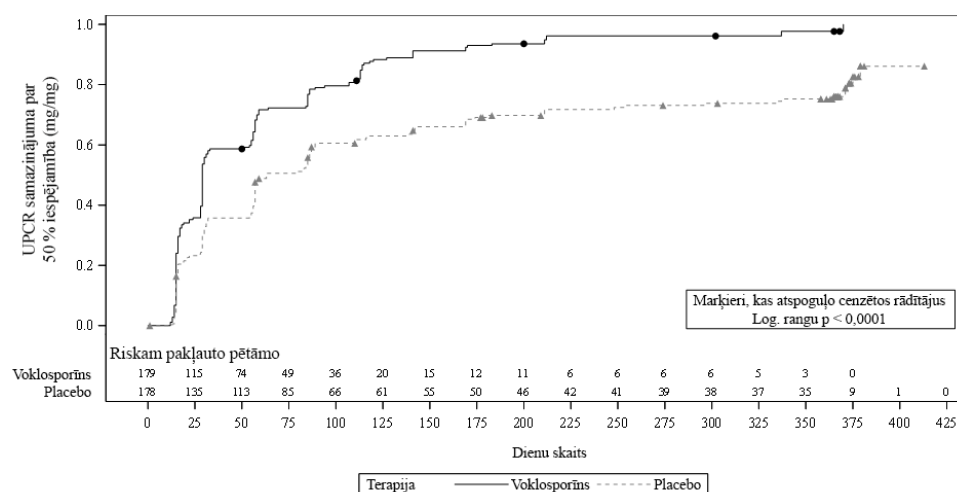
1. attēls. Laika līdz UPCR $\leq 0,5$ mg/mg Kaplana-Meijera līkne (dienas)



Laiks, kas nepieciešams, lai panāktu UPCR samazinājumu par 50 %, voklosporīna grupā bija būtiski

īsāks nekā placebo grupā (RA 2,05; 95 % TI: 1,62, 2,60; $p < 0,001$). Laika līdz UPCR samazinājumam par 50 % mediāna bija 29 dienas voklosporīna grupā, bet 63 dienas placebo grupā (2. attēls).

2. attēls. Laika līdz UPCR samazinājumam par 50 % attiecībā pret sākotnējo rādītāju Kaplana-Meijera līkne (dienas)



Vairāk nekā 80 % pacientu pētījumā AURORA 1 24. nedēļā tika sasniegts perorāli lietojamā kortikosteroīda devas samazinājums līdz $\leq 2,5$ mg dienā, un vairāk nekā 75 % pacientu 52. nedēļā turpināja šīs devas lietošanu.

3. fāzes pētījums AURORA 2

Pētījums AURORA 2 bija turpmāks pētījums, lai vērtētu voklosporīna ilgstošas lietošanas drošumu un efektivitāti pacientiem, kuri pabeiguši dalību pētījumā AURORA 1. Pacientiem saglabājās tāda pati terapija un voklosporīna ($n = 116$) vai placebo ($n = 100$) deva, kāda bija pētījuma AURORA 1 beigās, un terapija viņiem tika turpināta vēl 2 gadus. Dalību pētījumā pabeidza vairāk nekā 85 % pacientu (voklosporīna grupā: 87,1 %; placebo grupā: 85,0 %); pētījuma beigās 79,3 % voklosporīna grupas pacientu un 73 % placebo grupas pacientu joprojām lietoja pētījuma terapiju.

Pacientu īpatsvars, kuriem 36. mēnesī tika konstatēta nieru atbildes reakcija, bija 33 % (59/179) voklosporīna grupā un 22 % (39/178) placebo grupā (ITT, AURORA 1), 51 % (59/116) voklosporīna grupā un 39 % (39/100) placebo grupā (ITT, AURORA 2).

Pediātriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Lupkynis vienā vai vairākās pediātriskās populācijas apakšgrupās LN ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Pēc perorālas lietošanas (voklosporīns 23,7 mg divas reizes dienā) laika mediāna līdz maksimālās koncentrācijas sasniegšanai nesadalītās asinīs (C_{max}) ir 1,5 stundas (diapazons: 0,75 – 2 stundas). Izmantojot shēmu, pēc kuras voklosporīns tiek lietots divas reizes dienā, tā līdzsvara koncentrācija tiek sasniegta pēc 6 dienām, un voklosporīns salīdzinājumā ar vienu devu akumulējas apmēram 2 reizes. Līdzsvara koncentrācijā voklosporīna vidējā C_{max} nesadalītās asinīs bija 120 ng/ml (32 % CV), bet minimālā koncentrācija pirms devas lietošanas — 15,0 ng/ml (49 % CV). *In vitro* dati pētījumos, lai noskaidrotu, vai voklosporīns ir efluksa transportvielu P-gp vai BCRP substrāts, ir nepārlicieši, taču klīniski nozīmīga P-gp/BCRP inhibitoru ietekme nav sagaidāma.

Lietojot voklosporīnu maltītes laikā, samazinājās gan uzsūkšanās ātrums, gan apjoms. Lietojot kopā ar augsta tauku satura maltīti, voklosporīna $C_{\max}$ pazeminājās par 53 %, bet AUC samazinājās par 25 %, savukārt, lietojot kopā ar zema tauku satura maltīti, $C_{\max}$ pazeminājās par 29 %, bet AUC samazinājās par 15 %. Šīs izmaiņas netika uzskatītas par klīniski nozīmīgām. Tāpēc voklosporīnu var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Izkliede

Voklosporīns 97 % apmērā saistās ar plazmas olbaltumvielām. Voklosporīns plaši izkļiedžas sarkanajās asinīs šūnās, un sadalījums starp nesadalītām asinīm un plazmu ir atkarīgs no koncentrācijas un temperatūras. Veicot pacientu populācijas farmakokinētikas analīzi, tika iegūts šķietamais izkļiedes tilpums (V_{ss}/F) 2 154 l.

Biotransformācija

Voklosporīnu plaši metabolizē galvenokārt CYP3A4, veidojot oksidatīvus metabolītus. Voklosporīns ir galvenā cirkulējošā komponente pēc vienas [^{14}C]-voklosporīna devas lietošanas. Nesadalītās cilvēka asinīs tika konstatēts viens būtisks metabolīts 16,7 % apmērā no kopējās iedarbības. Nav sagaidāms, ka būtiskais metabolīts veicinās voklosporīna farmakoloģisko iedarbību, jo, kā liecina ziņojumi, tas bija apmēram 8 reizes mazāk aktīvs limfocītu proliferācijas analīzē un ir ar vājāku iedarbību nekā voklosporīns.

Eliminācija

Vidējais šķietamais klīrenss līdzsvara koncentrācijā (CL_{ss}/F) pēc voklosporīna 23,7 mg lietošanas divas reizes dienā ir 63,6 l/h (37,5 % CV). Vidējais terminālais eliminācijas pusperiods ($t_{1/2}$) līdzsvara koncentrācijā ir apmēram 30 stundas (diapazons: no 24,9 stundām līdz 36,5 stundām).

Pēc vienreizējas perorālas 70 mg [^{14}C]-voklosporīna lietošanas 94,8 % radioaktivitātes tika izvadīti 168 stundas pēc devas lietošanas: 92,7 % tika izvadīti ar fecēm (tai skaitā 5 % kā neizmainīts voklosporīns), bet 2,1 % tika izvadīts ar urīnu (tai skaitā 0,25 % kā neizmainīts voklosporīns).

Linearitāte/nelinearitāte

Veseliem brīvprātīgajiem nelinearitāte starp devu un iedarbību tika konstatēta pētītā devu diapazonā (no 0,25 mg/kg līdz 1,5 mg/kg divas reizes dienā) apakšgalā, un tai bija relatīvi neliela ietekme uz farmakokinētiku. Proporcionalitātes devai koeficients vienmēr bija mazāks par 1,5. Šī nelinearitāte nav konstatēta devu diapazonā, kas pētīts LN pacientu populācijā.

Farmakokinētika īpašās populācijās

Nieru darbības traucējumi

Klīniskajos pētījumos nieru darbība tika kontrolēta, vērtējot aGFĀ, un devas tika pielāgotas atbilstoši iepriekš noteiktam devu korekcijas protokolam. Dalībai apstiprinātajiem LN pacientiem sākotnējais aGFĀ bija $> 45 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Pielāgojot devas, jāņem vērā 1. tabulā izklāstītās rekomendācijas.

Īpašā nieru darbības traucējumu pētījumā tika noskaidrots, ka pēc vienas un daudzām voklosporīna devām $C_{\max}$ un AUC brīvprātīgajiem ar viegliem (kreatinīna klīrenss (CL_{Cr}) no 60 ml/min līdz 89 ml/min, tā noteikšanai izmantojot Kokrofta-Golta formulu) un vidēji smagiem (CL_{Cr} no 30 ml/min līdz 59 ml/min) nieru darbības traucējumiem bija līdzīgi rādītājiem, kas tika konstatēti brīvprātīgajiem ar normālu nieru funkciju ($CL_{Cr} \geq 90 \text{ ml/min}$). Pēc vienas voklosporīna devas lietošanas brīvprātīgajiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ($CL_{Cr} < 30 \text{ ml/min}$) $C_{\max}$ paaugstinājās 1,5 reizes, bet AUC palielinājās 1,7 reizes. Terminālas nieru mazspējas (TNM) ar hemodialīzi vai bez tās ietekme uz voklosporīna farmakokinētiku nav zināma (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Atsevišķā aknu darbības traucējumu pētījumā tika salīdzināta voklosporīna sistēmiskā iedarbība

pacienti ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (attiecīgi A un B klase saskaņā ar *Child-Pugh* klasifikāciju) un voklosporīna sistēmiskā iedarbība veselām kontroles grupas dalībniekiem ar normālu aknu funkciju. Pacienti ar viegliem un vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem voklosporīna $C_{\max}$ paaugstinājās 1,5 reizes, bet AUC_{0-48} palielinājās apmēram 2 reizes (skatīt 4.2. apakšpunktu). Voklosporīna lietošana nav pētīta pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase saskaņā ar *Child-Pugh* klasifikāciju), un tā lietošana šiem pacientiem nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Vecums, dzimums, rase un ķermeņa masa

Populācijas farmakokinētikas analīze, kurā tika vērtēta vecuma, dzimuma, rases un ķermeņa masas ietekme, neliecināja par klīniski nozīmīgu šo kovariātu ietekmi uz voklosporīna iedarbību.

Barošana ar krūti

Pēc vienas 23,7 mg voklosporīna devas brīvprātīgajām, kas baro bērnu ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu) 48 stundu laikā vidēji pienā izdalījās 0,00472 mg voklosporīna, no tā 80 % izdalījās 12 stundu laikā. Dati liecināja, ka voklosporīna ietekmes attiecība pienā un mātes asinīs bija diapazonā no 0,42 līdz 0,95. Uzņemot pienu 200 ml/kg/dienā, augstākā relatīvā deva zīdainim bija 1,4 % no mātes ķermeņa masai pielāgotās devas.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Blakusparādības, kas nav novērotas klīniskajos pētījumos, bet ir novērotas pētījumos ar dzīvniekiem, izmantojot klīniskajā praksē lietotajām līdzīgas devas un iedarbības ilgumu, kā arī iespējami atbilstošu lietošanas veidu, ir šādas:

Atkārtotu devu pētījumos ar dzīvniekiem neirohistoloģiskajos izmeklējumos žurkām konstatēta glioze un perivaskulāri infiltrāti galvas un muguras smadzenēs, taču suņiem vai pērtiķiem tie nav konstatēti. Šie konstatējumi netika novēroti, lietojot devas, kas bija apmēram 0,3 reizes lielākas par maksimālo lietošanai cilvēkiem ieteikto devu (MCID) 23,7 mg voklosporīna divas reizes dienā, ņemot vērā zāļu iedarbību (AUC).

39 nedēļas ilgā perorālās toksikoloģijas pētījumā ar krabjēdājamakakiem konstatētas ļaundabīgas limfomas, lietojot devu 150 mg/kg dienā (4 reizes (tēviņiem) un 7 reizes (mātītēm) lielāka deva par MCID, pamatojoties uz zāļu iedarbību (AUC)). Lietojot šajā devā, pērtiķiem tika konstatēts augsts imūnsupresijas līmenis, par ko liecināja maksimālais kalcineirīna inhibīcijas līmenis ($E_{\max}$) virs 80 %. Attiecībā uz šo konstatējumu līmeni, kurā netika konstatēti nevēlami notikumi, bija 75 mg/kg dienā (apmēram 4 reizes (tēviņiem un mātītēm) lielāka deva par MCID, pamatojoties uz zāļu iedarbību (AUC)).

Tradicionālajos genotoksicitātes pētījumos mutagēna vai genotoksiska voklosporīna iedarbība netika konstatēta.

Divus gadus ilgā kancerogenitātes pētījumā, kurā voklosporīns perorāli tika lietots pelēm, palielināta ļaundabīgas limfomas sastopamība tika konstatēta, lietojot lielāko pārbaudīto devu (30 mg/kg dienā, kas apmēram 7,5 reizes pārsniedz maksimālo ieteikto devu cilvēkiem, pamatojoties uz zāļu iedarbību (AUC)). Šis rezultāts tiek uzskatīts par sekundāru attiecībā pret imūnsupresiju, kas saistīta ar voklosporīnu. Līmenis, kurā netika konstatēti nevēlami notikumi, bija 10 mg/kg dienā (apmēram 1 reizi lielāka deva par MCID, pamatojoties uz zāļu iedarbību (AUC)).

Žurku fertilitātes pētījumā, kurā tika lietots 50:50 voklosporīna un tā cisizomēra maisījums, lietojot devu 25 mg/kg dienā, tika fiksēta tēviņu reproduktīvo orgānu, tai skaitā *cauda epididymis*, *epididymis*, sēklas pūslīšu, priekšdziedzera un sēklinieku, masas samazināšanās. Saistībā ar šīm atradēm līmenis, kurā netika konstatēti nevēlami notikumi, bija 10 mg/kg dienā (apmēram 5 reizes lielāka deva par MCID, pamatojoties uz zāļu iedarbību (AUC)). Pārošanās un fertilitātes parametri, spermatozoīdu kustīgums, daudzums un blīvums, estrālo ciklu daudzums 14 dienās un ķeizargrieziņa veikšanas parametri netika ietekmēti. Priekšdziedzera un sēklinieku masas samazināšanās tika konstatēta arī 13 nedēļu un 26 nedēļu atkārtotu devu toksicitātes pētījumos, kuros perorāli lietojams

50:50 voklosporīna un tā cisizomēra maisījums tika lietots devās 25 mg/kg dienā un 10 mg/kg dienā vai devās, kas 18 reizes un 7 reizes pārsniedz MCID, pamatojoties uz zāļu iedarbību (AUC). Saistībā ar šo iedarbību līmenis, kurā 26 nedēļu atkārtotu devu pētījumā netika konstatēti nevēlami notikumi, bija 2,5 mg/kg dienā (apmēram 1 reizi lielāka deva par MCID, pamatojoties uz zāļu iedarbību (AUC)).

Embrija un augļa attīstības pētījumi tika veikti, lietojot 50:50 voklosporīna un tā cisizomēra maisījumu gan žurkām, gan trušiem un voklosporīnu tikai trušiem. Toksiska iedarbība uz embriju/augli tika konstatēta tikai devās, kas izraisīja toksisku iedarbību mātītei (devās, kas, pamatojoties uz zāļu iedarbību (AUC), apmēram 15 reizes (žurkām) un 1 reizi (trušiem) pārsniedz maksimālo ieteicamo devu cilvēkiem). Ietekme uz mātīti bija, piemēram, ķermeņa masas izmaiņas un/vai piena dziedzeru pietūkums, savukārt ietekme uz augli bija neliela ķermeņa masas samazināšanās un saistītas skeleta attīstības izmaiņas. Malformatīva ietekme šajos pētījumos netika konstatēta. Līmenis, kurā netika konstatēti nevēlami notikumi, bija 10 mg/kg dienā žurkām un 1 mg/kg dienā trušiem (apmēram 7 reizes (žurkām) un 0,01 reizi (trušiem) lielāka deva par MCID, pamatojoties uz zāļu iedarbību (AUC)).

Prenatālās un postnatālās attīstības pētījumā toksiskā iedarbība mātītei, lietojot 50:50 voklosporīna un tā cisizomēra maisījuma devu 25 mg/kg dienā (aptuveni 17 reizes lielāku devu par MCID, pamatojoties uz zāļu iedarbību (AUC)), aizkavēja atnešanos (distocija), kā rezultātā samazinājās vidējais atnesušos mazuļu un no metiena izdzīvojušo mazuļu kopskaits. Šī deva bija saistīta ar toksisku iedarbību uz mātīti, ņemot vērā samazinātu ķermeņa masas pieaugumu. Nevēlama iedarbība uz mātītēm vai to mazuļiem netika konstatēta, lietojot devas, kas apmēram 3 reizes pārsniedza MCID vai mazāku devu (pamatojoties uz zāļu iedarbību (AUC), ar mātītei bez konstatētiem nevēlamiem notikumiem perorāli lietotu devu 10 mg/kg dienā). Nebija nekādas ietekmes uz vīrišķā vai sievišķā dzimuma mazuļu biheiviorālo un fizisko attīstību vai reproduktīvo potenciālu. Deva, kurai nebija ietekmes uz atnešanos un mazuļu izdzīvošanu, bija 10 mg/kg dienā.

Zāļu radītā radioaktivitāte pēc [¹⁴C]-voklosporīna perorālas lietošanas zīdošām žurkām strauji nonāca pienā. Ja zāļu klātbūtne vērojama dzīvnieka pienā, to klātbūtne ar lielu varbūtību būs vērojama arī pienā cilvēkiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Etilspirts
E vitamīns (E307) — polietilēnglikola sukcināts (tokofersolāns)
Polisorbāts 40
Vidēju ķēžu triglicerīdi

Kapsulas apvalks

Želatīns
Sorbīts
Glicerīns
Attīrīts ūdens
Titāna dioksīds (E171)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)

Procesā izmantotās palīgvielas

Sojas lecitīns

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Uzglabāt oriģinālajā blisterī, lai pasargātu no mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Mīkstās kapsulas pieejamas auksti velmētos alumīnija blisteros ar daudzslāņu pamatnes un membrānas materiāliem, kas sakausēti kopā. Katrs blisteris satur 18 mīkstās kapsulas. Viena kartona kastīte satur 180 vai 576 mīkstās kapsulas.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1678/001 (180 mīkstās kapsulas)

EU/1/22/1678/002 (576 mīkstās kapsulas)

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2022. gada 15. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI
VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU
UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA
KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lupkynis 7,9 mg mīkstās kapsulas
voclosporinum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katra mīkstā kapsula satur 7,9 mg voklosporīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur spirtu (etilspirtu), sorbītu un var saturēt nelielu daudzumu sojas lecitīna.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Mīkstā kapsula
180 mīkstās kapsulas
576 mīkstās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.
Mīkstās kapsulas jānorij veselas.
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.
Uzglabāt oriģinālā blisterī, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/22/1678/001 (180 mīkstās kapsulas)
EU/1/22/1678/002 (576 mīkstās kapsulas)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

lupkynis 7,9 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Lupkynis 7,9 mg kapsula
voclosporinum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Otsuka

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Lupkynis 7,9 mg mīkstās kapsulas

voclosporinum

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Lupkynis un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Lupkynis lietošanas
3. Kā lietot Lupkynis
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Lupkynis
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Lupkynis un kādam nolūkam tās lieto

Lupkynis sastāvā esošā aktīvā viela ir voklosporīns. Tās lieto *lupus* nefrīta (sistēmiskās sarkanās vilkēdes izraisīta nieru iekaisuma) ārstēšanai pieaugušajiem no 18 gadu vecuma.

Lupkynis sastāvā esošā aktīvā viela pieder pie zāļu grupas, ko sauc par kalcineirīna inhibitoriem un kas ir lietojami, lai kontrolētu organisma imūno atbildes reakciju (imūnsupresanti). Sistēmiskās sarkanās vilkēdes gadījumā imūnsistēma (organisma dabiskais aizsargmehānisms) kļūdaini vēršas pret paša ķermeņa daļām, tai skaitā nierēm (to sauc par *lupus* nefrītu). Samazinot imūnsistēmas atbildes reakciju, šīs zāles samazina nieru iekaisumu un mazina tādus simptomus kā kāju, potīšu vai pēdu pietūkums, augsts asinsspiediens, nogurums, kā arī uzlabo nieru darbību.

2. Kas Jums jāzina pirms Lupkynis lietošanas

Nelietojiet Lupkynis šādos gadījumos

- Ja Jums ir alerģija pret voklosporīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- Ja lietojat citas zāles, piemēram, ketokonazola tabletes (lieto Kušinga sindroma — kad organismā izstrādājas pārāk daudz kortizola — ārstēšanai), itrakonazolu vai klaritromicīnu (lieto atsevišķu sēnīšu un bakteriālu infekciju ārstēšanai).

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Lupkynis lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja parādās kaut kas no tālāk minētā:

- Ja Jūsu nieru slimība saasinās, var būt jāmaina Jums lietojamā šo zāļu deva. Jūsu ārsts regulāri pārbaudīs Jūsu nieru darbību.
- Ja Jums ir eritrocitārās aplāzijas — retas slimības, kuras laikā kaulu smadzenes neražo pietiekami daudz sarkano asins šūnu — riska faktori. Šādi riska faktori ir iepriekšēja parvovīrusa B19 infekcija vai citas iepriekšējas terapijas, kas var izraisīt eritrocitāro aplāziju.
- Ja Jums ir vai rodas augsts asinsspiediens. Jūsu ārsts Jums ik pēc divām nedēļām pirmā mēneša laikā un regulāri pēc tam veiks asinsspiediena pārbaudes. Viņš, iespējams, Jums nozīmēs

- asinsspiedienu pazeminošas zāles vai liks Jums pārtraukt šo zāļu lietošanu.
- Šīs zāles var palielināt nervu sistēmas traucējumu, piemēram, galvassāpju, trīces, redzes izmaiņu, krampju, apjukuma vai viena vai vairāku locekļu vājuma, risku. Jums konstatējot jebkuru no šiem jaunajiem simptomiem vai saasinoties jebkuram no esošajiem simptomiem, Jūsu ārsts var apsvērt iespēju pārtraukt šo zāļu lietošanu vai samazināt šo zāļu devu (skatīt 4. punktu).
- Ja plānojat vakcinēties vai esat vakcinējies(-usies) pēdējo 30 dienu laikā. Šīs zāles var ietekmēt atbildes reakciju uz vakcināciju un šo zāļu lietošanas laikā ir iespējama mazāka vakcinācijas efektivitāte.
- Nelietojiet šīs zāles, ja Jums iepriekš ir bijušas pēkšņas dzīvībai bīstamas alerģiskas reakcijas (anafilaktiskas reakcijas) pret soju vai zemesriekstiem.

Šīs zāles var palielināt kālija daudzumu asinīs; šādi gadījumi var būt nopietni, un var būt nepieciešama ārstēšana. Terapijas laikā Jūsu ārsts Jums periodiski veiks kālija daudzuma pārbaudes.

Nav pētīta šo zāļu lietošana pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem, un šī iemesla dēļ šādiem pacientiem to lietošana nav ieteicama.

Šīs zāles var ietekmēt Jūsu sirds elektrisko aktivitāti (QT pagarināšanos). Tādēļ iespējami nopietni sirdsdarbības ritma traucējumi. Agrīnie simptomi ir reibonis un ģībonis.

Saules un UV gaisma

Šīs zāles var palielināt noteiktu veidu ļaundabīgu audzēju — it īpaši ādas vēža — attīstības risku. Jums jāizvairās no saules gaismas un UV starojuma vai jāierobežo tās/tā iedarbība, valkājot atbilstošu aizsargapģērbu un bieži uzklājot augstas aizsardzības pakāpes saules aizsargkrēmu.

Infekcijas

Šīs zāles var palielināt infekciju attīstības risku, no kurām dažas var būt nopietnas vai pat ar letālu iznākumu. Ja Jums ir jebkādas infekcijas pazīmes, piemēram, drudzis, drebuļi vai rīkles iekaisums, sazinieties ar savu ārstu. Jūsu ārsts izlems, vai Jums jāpārtrauc šo zāļu lietošana (skatīt 4. punktu).

Bērni un pusaudži

Nelietojiet šīs zāles, ja Jums vēl nav 18 gadu, jo tās šajā vecumgrupā nav pētītas.

Gados vecāki cilvēki

Šīs zāles nav ieteicams lietot, ja Jums ir vairāk par 75 gadiem, jo tās šajā vecuma grupā nav pētītas.

Citas zāles un Lupkynis

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

It īpaši pastāstiet savam ārstam, ja lietojat:

- sēnīšu infekciju ārstēšanai paredzētas zāles (piemēram, itrakonazolu un flukonazolu);
- Kušinga sindroma (kad organismā izstrādājas pārāk daudz kortizola) ārstēšanai paredzētas zāles (piemēram, ketokonazola tabletes);
- paaugstināta asinsspiediena vai sirdsdarbības traucējumu ārstēšanai paredzētas zāles (piemēram, digoksīnu, diltiazemu un verapamilu);
- asins recekļu (trombu) veidošanās novēršanai paredzētas zāles (piemēram, dabigatrāna eteksilātu);
- epilepsijas ārstēšanai paredzētas zāles (piemēram, karbamazepīnu un fenobarbitālu);
- vieglas depresijas ārstēšanai paredzētus asinszāli saturošus augu valsts preparātus;
- ar sezonālo alerģisko rinītu saistītu simptomu ārstēšanai paredzētas zāles (piemēram, feksofenadīnu);
- bakteriālu infekciju ārstēšanai paredzētus antibiotiskos līdzekļus (piemēram, rifampicīnu, klaritromicīnu un eritromicīnu);
- holesterīna līmeņa pazemināšanai paredzētas zāles (piemēram, simvastatīnu, atorvastatīnu, rosuvastatīnu un pravastatīnu);

- HIV infekcijas ārstēšanai paredzētas zāles (piemēram, pretretrovīrusu līdzekli efavirenzu).

Lupkynis kopā ar uzturu un dzērienu

Šīs zāles var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm. Ārstēšanās ar šīm zālēm laikā izvairieties ēst greipfrūtus vai dzert greipfrūtu sulu, jo tā var ietekmēt šo zāļu iedarbību.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Šīs zāles grūtniecības laikā un sievietēm ar reproduktīvo potenciālu, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams.

Pastāstiet savam ārstam, ja barojat bērnu ar krūti. Šīs zāles var nonākt krūts pienā, un nav zināms, vai šīs zāles var ietekmēt Jūsu bērnu. Jūsu ārsts ar Jums pārrunās, vai pārtraukt šo zāļu lietošanu krūts barošanas laikā vai pārtraukt barošanu ar krūti.

Nav datu par šo zāļu ietekmi uz cilvēka auglību.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nav paredzams, ka Lupkynis varētu ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus.

Lupkynis satur spirtu

Šīs zāles satur 21,6 mg spirta (etilspirta) katrā kapsulā. Tādējādi 3 Lupkynis kapsulu deva satur 64,8 mg etilspirta, kas atbilst mazāk par 2 ml alus vai 1 ml vīna. Šim šo zāļu sastāvā esošajam nelielajam spirta daudzumam nebūs nekādas manāmas iedarbības.

Lupkynis satur sorbītu

Šīs zāles satur 28,7 mg sorbīta katrā kapsulā.

Lupkynis var saturēt sojas lecitīnu

Šīs zāles var saturēt nelielu daudzumu sojas lecitīna. Ja Jums ir anafilaktiskas reakcijas pret soju vai zemesriekstiem, Jūs nedrīkstat lietot šīs zāles.

3. Kā lietot Lupkynis

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiert ārstam vai farmaceitam.

Ieteiktā Lupkynis deva ir trīs kapsulas iekšķīgi divas reizes dienā.

Kapsulas jānorij veselas, un tās var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Dienas devas katru dienu lietojiet apmēram vienā laikā, ar vismaz 8 stundu starplaiku un ideālā gadījumā cik vien iespējams tuvāk brīdim, kad kopš iepriekšējās lietošanas reizes ir pagājušas 12 stundas (piemēram, no rīta plkst. 8.00 un vakarā plkst. 20.00).

Šīs zāles jālieto kombinācijā ar citām imūnsistēmas darbību nomācošām zālēm — mikofenolāta mofetilu.

Ja esat lietojis Lupkynis vairāk nekā noteikts

Ja nejauši lietots pārāk daudz kapsulu, nekavējoties sazinieties ar savu ārstu vai tuvākās slimnīcas neatliekamās palīdzības nodaļu. Iespējami pārdozēšanas simptomi ir paātrināta sirdsdarbība un trīce (nekontrolēta vienas vai vairāku ķermeņa daļu kratīšanās vai trīcēšana).

Ja esat aizmirsis lietot Lupkynis

Ja aizmirsies lietot kādu devu, nākamā jālieto pēc iespējas drīzāk un 4 stundu laikā pēc aizmirstās devas lietošanas laika. Ja kopš paredzētā zāļu lietošanas laika pagājušas vairāk nekā 4 stundas, vienkārši izlaidiet šo devu un paredzētajā laikā lietojiet nākamo devu. Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Lupkynis

Nepārtrauciet ārstēšanos bez ārsta ziņas.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Lietojot šīs zāles, iespējamās šeit minētās blakusparādības.

Nopietnas blakusparādības

Konstatējot jebkuru no šīm blakusparādībām, nekavējoties vērsieties pēc medicīniskas palīdzības, jo Jūsu ārsts Jums var uzdot pārtraukt šo zāļu lietošanu vai samazināt to devu.

Ļoti bieži (iespējamās vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Infekcijas simptomi (piemēram, drudzis, ķermeņa sāpes, noguruma sajūta, klepošana vai šķaudīšana, slikta dūša, vemšana vai caureja).

Bieži (iespējamās līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Jauni nervu vai galvas smadzeņu darbības traucējumu simptomi (piemēram, krampji).

Citas blakusparādības

Ļoti bieži (iespējamās vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Augšējo elpceļu infekcija.
- Samazināts sarkano asins šūnu daudzums, kā rezultātā iespējama bāla āda un vājums vai elpas trūkums (anēmija).
- Galvassāpes.
- Paaugstināts asinsspiediens.
- Klepus.
- Caureja.
- Sāpes vēdera dobumā (vēderā).
- Nieru darbības izmaiņas, kas var samazināt urīna daudzumu un izraisīt vai pastiprināt kāju vai pēdu pietūkumu.

Bieži (iespējamās līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Drudzis, klepus, apgrūtināta vai sāpīga elpošana, sēkšana, sāpes krūtīs elpojot (iespējami pneimonijas simptomi).
- Infekcijas, kas var būt bakteriālas (piemēram, urīnceļu infekcijas) vai vīrusu izraisītas (piemēram, jostas roze).
- Kuņģa un zarnu iekaisums.
- Gripa.
- Asinsanalīzē konstatēts palielināts kālija daudzums asinīs.
- Samazināta ēstgriba.
- Trīce.
- Slikta dūša.
- Patoloģisks smaganu pietūkums, asiņošana un/vai iekaisums.
- Čūlu veidošanās mutē.
- Gremošanas traucējumi.

- Matu izkrišana.
- Pārlika un/vai patoloģiska apmatojuma augšana jebkurā ķermeņa daļā.
- Nespēks.

Nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- Paaugstināta jutība.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Lupkynis

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc “EXP”.

Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C.

Uzglabāt oriģinālā blisterī, lai pasargātu no mitruma.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Lupkynis satur

- Aktīvā viela ir voklosporīns. Katra Lupkynis mīkstā kapsula satur 7,9 mg voklosporīna.
- Citas sastāvdaļas ir
Kapsulas saturs: etilspirts, E vitamīns (E307) — polietilēnglikola sukcināts (tokofersolāns), polisorbāts 40 un vidējo ķēžu triglicerīdi.
Kapsulas apvalks: želatīns, sorbīts, glicerīns, attīrīts ūdens, titāna dioksīds (E171), sarkanais dzelzs oksīds (E172), dzeltenais dzelzs oksīds (E172).
Procesā izmantotā palīgviela: sojas lecitīns.

Lupkynis ārējais izskats un iepakojums

Lupkynis 7,9 mg: sārtas/oranžas mīkstās kapsulas, kuru izmērs ir apmēram 13 mm × 6 mm, iepakotas blisteros. Katrs blisteris satur 18 mīkstās kapsulas. Viena kartona kastīte satur 180 vai 576 mīkstās kapsulas.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

Lietuva

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.