

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lupkynis 7.9 mg kapsuli rotob

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula ratba fiha 7.9 mg voclosporin.

Eċċipjenti b'effett maġhruf

Kull kapsula ratba fiha 21.6 mg ethanol u 28.7 mg sorbitol
Lupkysin jista' jkun fih traċċi ta' leċitina tas-sojja, ara sezzjoni 4.4.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula ratba (kapsula)
Kapsuli rotob ovali ta' kulur roża/oranġjo b'daqs ta' madwar 13 mm × 6 mm.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Lupkynis huwa indikat flimkien ma' mycophenolate mofetil għat-trattament ta' pazjenti adulti b'nefrite tal-lupus (LN) attiva ta' klassi III, IV jew V (inkluż klassi mħallta III/V u IV/V).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-trattament b'Lupkynis għandu jinbeda u jiġi mmonitorjat minn tabib kwalifikat b'esperjenza fid-dijanjozi u t-trattament ta' nefrite ta' lupus.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata hija ta' 23.7 mg (tliet kapsuli rotob ta' 7.9 mg), darbtejn kuljum.

Huwa rakkomandat li Lupkynis jingħata b'mod konsistenti kemm jista' jkun qrib skeda ta' 12-il siegħa u b'minimu ta' 8 sigħat bejn kull doża. Jekk tinqabeż doża, din għandha tittiehed kemm jista' jkun malajr fi żmien 4 sigħat wara li tinqabeż id-doża; lil hinn mill-perjodu ta' 4 sigħat, għandha tittiehed id-doża regolari li jmiss fil-hin skedat tas-soltu. Id-doża li jmiss m'għandhiex tiġi rduppjata.

Lupkynis għandu jintuża flimkien ma' mycophenolate mofetil.

It-tobba għandhom jevalwaw l-effikaċja tat-trattament f'hin ta' mill-inqas 24 ġimgħa u jagħmlu analiżi xierqa tar-riskju u l-benefiċċju għat-tkomplija tat-terapija.

Agġustamenti tad-doża abbażi tal-eGFR

Huwa rakkomandat li tiġi stabbilita rata ta' filtrazzjoni glomerulari stmata (estimated glomerular

filtration rate, eGFR) fil-linja bażi qabel ma tinbeda l-kura b'voclosporin, u tiġi evalwata kull ġimagħtejn għall-ewwel xahar, u mbagħad wara kull erba' ġimgħat.

Aġġustamenti tad-doża huma meħtieġa għal dawk l-individwi li l-eGFR tagħhom jiġi kkonfermat li jitnaqqas (jiġifieri, żewġ valutazzjonijiet konsekuttivi fi żmien 48 siegħa) u dawk taħt 60 mL/min/1.73 m². Jekk l-eGFR jibqa' ≥ 60 mL/min/1.73 m² ma jkun meħtieġ l-ebda tibdil fid-doża (ara tabella 1).

Tabella 1: Aġġustamenti tad-doża rakkomandata abbażi tal-eGFR

Tnaqqis fl-eGFR mill-linja bażi konfermat ¹	Rakkomandazzjoni
tnaqqis ≥ 30 %	Waqqaf l-għoti ta' voclosporin. Ibda t-trattament mill-ġdid malli jirkupra l-eGFR b'7.9 mg (kapsula waħda) darbtejn kuljum u žid skont kemm jiġi ttollerat abbażi tal-funzjoni renali.
tnaqqis > 20 % u < 30 %	Naqqas id-doża ta' voclosporin b'7.9 mg (kapsula waħda) darbtejn kuljum. Ittestja mill-ġdid fi żmien ġimagħtejn; jekk it-tnaqqis tal-eGFR ma rkuprax, naqqas id-doża b'7.9 mg oħra (kapsula waħda) darbtejn kuljum.
tnaqqis ≤ 20 %	Żomm id-doża kurrenti u mmonitorja.

¹ Jekk l-eGFR jibqa' ≥ 60 mL/min/1.73 m² ma tkun meħtieġa l-ebda azzjoni.

Huwa rakkomandat li pazjenti li jkunu jeħtieġu tnaqqis fid-doża jiġu evalwati mill-ġdid fi żmien ġimagħtejn għall-irkupu tal-eGFR. Għal dawk il-pazjenti li kellhom tnaqqis fid-doża minhabba tnaqqis tal-eGFR, għandha tiġi kkunsidrata żieda fid-doża b'7.9 mg darbtejn kuljum għal kull kejl tal-eGFR li huwa ≥ 80 % tal-linja bażi; id-doża tal-bidu m'għandhiex tinqabeż.

Għoti fl-istess waqt ma' inibituri ta' CYP3A4 moderati

Meta Lupkynis jingħata flimkien ma' inibituri moderati taċ-ċitokroma P450 (CYP)3A4 (eż., verapamil, fluconazole, diltiazem), id-doża ta' kuljum trid titnaqqas għal 15.8 mg filgħodu u 7.9 mg filgħaxija (ara sezzjoni 4.5).

Indeboliment tal-fwied

F'pazjenti b'indeboliment tal-fwied ħafif u moderat (Child-Pugh Klassi A u B, rispettivament), id-doża tal-bidu rakkomandata hija ta' 15.8 mg darbtejn kuljum. L-effett ta' voclosporin f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (Child-Pugh Klassi C) ma ġiex evalwat u voclosporin mhux rakkomandat f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Indeboliment tal-kliewi

Monitoraġġ bir-reqqa tal-funzjoni tal-kliewi huwa rakkomandat (ara tabella 1 u sezzjoni 4.4). Huwa rakkomandat li tuża Lupkynis f'pazjenti b'linja bażi tal-eGFR ta' 30 sa < 45 mL/min/1.73 m², biss jekk il-benefiċċju jegħleb ir-riskju, u f'doża tal-bidu ta' 23.7 mg darbtejn kuljum. Lupkynis ma ġiex studjat f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi sever (eGFR < 30 mL/min/1.73 m²) u mhux rakkomandat f'dawn il-pazjenti sakemm il-benefiċċju ma jegħlebx ir-riskju. Jekk użat, id-doża tal-bidu rakkomandata hija ta' 15.8 mg darbtejn kuljum (ara sezzjoni 5.2).

Anzjani

Data hija limitata f'pazjenti b'LN > 65 sena, u ma hemm l-ebda data f'pazjenti > 75 sena. Lupkynis mhuwiex rakkomandat f'pazjenti > 75 sena (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Lupkynis fi tfal u adolexxenti ta' bejn 5 u 18-il sena għadhom ma ġewx stabbiliti. M'hemm l-ebda data disponibbli. Ma hemm l-ebda użu relevanti ta' Lupkynis fi tfal taħt il-5 snin f'nefrite tal-lupus (lupus nephritis)

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

Il-kapsuli rotob għandhom jinbelgħu shaħ u jistgħu jittiehdu mal-ikel jew fuq stonku vojta. Huwa rakkomandat li Lupkynis ma jitteħidx ma' grapefruit jew meraq tal-grapefruit (ara sezzjoni 4.5).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata f'sezzjoni 6.1.

L-għoti fl-istess hin ta' voclosporin flimkien ma' indutturi qawwija ta' CYP3A4 (eż., ketoconazole, itraconazole, clarithromycin) (ara sezzjoni 4.5)

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Limfomi u kundizzjonijiet malinni oħrajn

L-immunosoppressanti jżidu r-riskju li jiżviluppaw limfomi u tumuri malinni oħra, partikolarment dawk tal-ġilda. Huwa rakkomandat li l-pazjenti jiġu avżati biex jevitaw jew jillimitaw l-esponiment tagħhom għad-dawl tax-xemx jew raġġi UV.

Infezzjonijiet serji

Immunosoppressanti, inkluż voclosporin, jistgħu jżidu r-riskju li jiżviluppaw infezzjonijiet batteriċi, virali, fungali, u protozoali, inklużi infezzjonijiet opportunistiċi li jistgħu jkunu serji jew fatali (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu monitorjati bir-reqqa għall-infezzjonijiet matul it-trattament b'voclosporin. Jekk isseħħ infezzjoni, il-benefiċċju tat-tkomplija ta' voclosporin għandu jiġi evalwat b'kunsiderazzjoni tar-riskju ta' għoti kontinwu.

Tossiċità renali

Bħal inibituri oħra ta' calcineurin, reazzjonijiet avversi ta' aggravar akut tal-funzjoni renali jew tnaqqis tal-eGFR deheru f'pazjenti kkurati b'voclosporin. Fl-ewwel erba' ġimgħat ta' trattament b'voclosporin, kien osservat tnaqqis emodinamiku fl-eGFR (ara sezzjoni 4.8).

Dan jista' jiġi mmaniġġjat b'aġġustamenti fid-doża. Monitoraġġ regolari tal-livelli ta' eGFR huwa rakkomandat (ara sezzjoni 4.2).

Aplazja pura taċ-ċelloli ħomor

Każijiet ta' aplazja pura taċ-ċelloli ħomor (PRCA) ġew rappurtati f'pazjenti li ġew trattati b'inibituri ta' calcineurin differenti. Dawn il-pazjenti kollha kellhom fatturi ta' riskju għal PRCA, bħal infezzjoni b'parvovirus B19, marda primarja jew trattamenti fl-istess waqt li kienu assoċjati ma' PRCA. Il-mekkanizmu ta' PRCA minhabba l-inibituri ta' calcineurin għadu ma ġiex kjarifikat. Jekk ikun hemm dijanjozi ta' PRCA, it-twaqqif ta' Lupkynis għandu jiġi kkunsidrat.

Iperkalemija

Iperkalemija, li tista' tkun serja u teħtieġ il-kura, kienet irrappurtata b'inibituri ta' calcineurin, inkluż voclosporin (ara sezzjoni 4.8). L-użu fl-istess waqt ta' prodotti mediċinali assoċjati ma' iperkalemija (eż., diuretici li jsalvaw il-potassju, inibituri tal-enzimi li jikkonvertu angiotensin (ACE), imblokkaturi tar-riċetturi tal-angiotensin (ARBs)) jista' jżid ir-riskju ta' iperkalemija. Huwa rakkomandat li l-pazjenti jkollhom monitoraġġ regolari tal-livelli ta' potassium fis-serum matul it-trattament.

Pressjoni għolja

Voclosporin jista' jikkawża jew jaggrava l-pressjoni għolja sistemika (ara sezzjoni 4.8). Il-pressjoni tad-demm għandha tiġi monitorjata kull ġimagħtejn fl-ewwel xahar wara li jinbeda voclosporin, u wara skont il-htieġa klinika. F'każ ta' pressjoni tad-demm għolja ta' thassib kliniku, ir-rakkomandazzjonijiet fit-tabella 2 għandhom jiġu segwiti.

Tabella 2: Rakkomandazzjonijiet għall-immaniġġar tal-pressjoni għolja

Pressjoni tad-demm	Rakkomandazzjoni
Pressjoni sistolika > 130 u ≤ 165 mmHg u Pressjoni diastolika > 80 u ≤ 105 mmHg	Tista' tinbeda/tiġi aġġustata t-terapija għall-pressjoni għolja
Pressjoni tad-demm $> 165/105$ mmHg, b'sintomi ta' pressjoni għolja	Waqqaf l-għoti ta' voclosporin u ibda/aġġusta t-terapija għall-pressjoni għolja.

Titwil tal-QT

L-użu ta' voclosporin flimkien ma' prodotti mediċinali oħra li huma magħrufa li jkawlu l-QTc jista' jirriżulta f'titwil tal-QT li jkun klinikament sinifikanti. Ċerti ċirkostanzi jistgħu jżidu r-riskju tal-okkorrenza ta' torsade de pointes u/jew mewt ħabta u sabta meta jkunu assoċjati mal-użu ta' prodotti mediċinali li jkawlu l-intervall QTc, inkluża l-bradikardija; ipokalemija jew ipomanjesemija; użu fl-istess waqt ta' prodotti mediċinali oħra li jkawlu l-intervall QTc; u l-preżenza ta' titwil kongenitali ta' l-intervall QT.

Newrotossiċità

Pazjenti li qed jirċievu terapija immunosoppressivi, inkluż voclosporin, huma friskju akbar ta' newrotossiċità (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sintomi newroloġiċi godda jew li jmorru għall-aġġar li jinkludu aċċessjonijiet, roġħda, jew sinjali u sintomi li jissuġġerixxu sindromu ta' enċefalopatija reversibbli posterjuri (PRES) u għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis jew twaqqif ta' voclosporin jekk dawn isehħu.

Indeboliment tal-fwied

L-effett ta' voclosporin f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever (Child-Pugh Klassi C) ma ġiex evalwat u, għaldaqstant, mhux rakkomandat f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

Vaccinazzjoni

L-immunosoppressanti jistgħu jaffettwaw ir-rispons għat-tilqim, u t-tilqim waqt it-trattament b'voclosporin jista' jkun inqas effettiv. L-użu ta' vaccini ħajjin attenwati għandu jiġi evitat.

Użu fl-istess waqt ma' prodotti mediċinali oħrajn

L-għoti ta' voclosporin flimkien ma' induttori moderati jew qawwija ta' CYP3A4 mhux rakkomandat (ara sezzjoni 4.5)

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' voclosporin flimkien ma' cyclophosphamide ma ġewx stabbiliti.

Sustanzi mhux attivi

Ethanol

Dan il-prodott mediċinali fih 21.6 mg ta' alkohol (ethanol) f'kull kapsula rabta. Għaldaqstant, kull kapsula ratba ta' Lupkynis fiha 64.8 mg ta' ethanol. L-ammont f'kull doża ta' 23.7 mg ta' dan il-prodott mediċinali huwa ekwivalenti għal anqas minn 2 mL birra jew 1 mL inbid. L-ammont żgħir ta' alkohol

f'dan il-prodott medċina mhu ser ikollu l-ebda effett notevoli.

Sorbitol

Dan il-prodott medċinali fih 28.7 mg ta' sorbitol f'kull kapsula rabta. Għandu jitqies l-effett miżjud ta' prodott mogħtija fl-istess hin li fihom sorbitol (jew fructose) u t-teħid ta' sorbitol (jew fructose) mad-dieta. Il-kontenut ta' sorbitol fi prodott medċinali għall-użu orali jista' jaffettwa l-bijodisponibilità ta' prodott medċinali oħra għall-użu orali li jiġu mogħtija fl-istess hin.

Lecitina tas-sojja (fdal potenzjali mill-proċess tal-manifattura)

Dan il-prodott medċinali jista' jkun fih traċċi ta' lecitina tas-sojja. Pazjenti li esperjenzaw reazzjonijiet anafilattiċi għas-sojja jew għall-karawett, m'għandhomx jużaw dan il-prodott medċinali.

4.5 Interazzjoni ma' prodott medċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Voclosporin jiġi metabolizzat minn CYP3A4 u huwa inibitur ta' glikoproteina-P (P-glycoprotein, P-gp) u tal-poli-peptide organiku li jittrasporta l-anjoni (OATP)1B1 u OATP1B3.

Potenzjal għal prodott medċinali oħra li jaffettwaw l-esponiment ta' voclosporin

Voclosporin jiġi metabolizzat minn CYP3A4. L-użu fl-istess hin ta' prodott medċinali jew rimedji veġetali magħrufa li jinibixxu jew jinduċu CYP3A4 jista' jaffettwa l-metaboliżmu ta' voclosporin u b'hekk iżid jew inaqas il-livelli ta' voclosporin fid-demm.

Inibituri ta' CYP3A4

L-esponiment għal voclosporin kienet 18.6 darbiet oghla fil-preżenza tal-inibitur qawwi ta' CYP3A4 ketoconazole meta mqabbel ma' voclosporin mogħti waħdu. L-għoti fl-istess hin ta' voclosporin flimkien ma' indutturi qawwija ta' CYP3A4 (eż., ketoconazole, itraconazole, clarithromycin) huwa kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3)

L-esponiment għal voclosporin kienet 2.71 darbiet oghla fil-preżenza tal-inibitur qawwi ta' CYP3A4 verapamil meta mqabbel ma' voclosporin mogħti waħdu. Naqqas id-doża ta' kuljum għal 15.8 mg filgħodu u 7.9 mg filgħaxija meta voclosporin jingħata flimkien ma' inibituri moderati taċ-ċitokroma CYP3A4 (eż., verapamil, fluconazole, diltiazem, grapefruit jew meraq tal-grapefruit, ara sezzjoni 4.2).

Inibituri ħfief ta' CYP3A4 jistgħu jżidu l-esponiment għal voclosporin, iżda ma sar l-ebda studju in vivo. M'hemmx bżonn ta' aġġustament fid-doża meta voclosporin jingħata flimkien ma' inibituri ħfief ta' CYP3A4 iżda monitoraġġ addizzjonali ta' eGFR huwa rakkomandat meta tinbeda kura b'inibitur ħafif ta' CYP3A4.

Indutturi ta' CYP3A4

L-espożizzjoni għal voclosporin kienet 87 % inqas u l-koncentrazzjoni massima (C_{max}) kienet 68 % inqas fil-preżenza tal-induttur qawwi ta' CYP3A4 rifampicin (600 mg darba kuljum għal 10 ijiem konsekuttivi) meta mqabbel mal-għoti ta' voclosporin waħdu. L-għoti flimkien ta' doži multipli ta' indutturi moderati ta' CYP3A4 huwa wkoll mistenni li jirriżulta fi tnaqqis klinikament rilevanti ta' esponiment għal voclosporin.

Mhuwiex rakkomandat li indutturi qawwija u moderati ta' CYP3A4 (eż. carbamazepine, phenobarbital, rifampicin, St. John's Wort, efairenz) jiġu dożati fl-istess waqt ma' voclosporin (ara sezzjoni 4.4). Indutturi ħfief ta' CYP3A4 jistgħu wkoll jirriżultaw fi tnaqqis fl-esponiment u possibbilment tnaqqif fl-effett, iżda ir-rilevanza klinika ta' dan mhijiex magħrufa.

Potenzjal għal voclosporin li jaffettwa l-esponiment ta' prodott medċinali oħra

Sottosrati ta' P-gp

Voclosporin jihuwa inibitur ta' glikoproteina-P (P-gp). L-għoti fl-istess hin ta' voclosporin ma' doži multipli ta' digoxin żied is- C_{max} u l-erja taħt il-kurva ta' digoxin (AUC) b'1.51 darbiet u 1.25 darbiet, rispettivament. Għandha tiġi eżerċitata kawtela f'każ ta' għoti flimkien ta' voclosporin ma' substrati

sensittivi ta' P-gp, speċjalment dawk b'indici terapewtiku dejjaq (eż., digoxin, dabigatran etexilate, fexofenadine) fejn il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati b'mod xieraq kif deskritt fit-tikkettar rispettiv tal-prodott.

Substrati ta' OATP1B1/OATP1B3

Voclosporin huwa impeditur tat-trasportaturi OATP1B1 u OATP1B3. Fi studju kliniku wiehed, l-għoti fl-istess waqt ta' doża ta' 40 mg ta' simvastatin ma' 23.7 mg voclosporin BID żied is- C_{max} u l-AUC tal-metabolit attiv l-ācidu ta' simvastatin (substrat sensittiv ta' OATP1B1/OATP1B3) bi 3.1 darbiet u 1.8 darbiet, rispettivament. Fl-istess studju, l-espożizzjoni tal-medicina originali simvastatin (li hija wkoll substrat ta' BCRP) ma kinetx affettwata f'termini ta' AUC waqt li s- C_{max} żdied b'1.6 darbiet li jista' jiġi attribwit għal interazzjoni bejn BCRP intestinali u voclosporin. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal eventji avversi bħal mijopatija u rabdomijolizi meta substrati ta' OATP1B1/OATP1B3 (eż. simvastatin, atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin) jintużaw flimkien ma' voclosporin.

Substrati ta' BCRP

Voclosporin jimpedixxi l-proteina ta' rezistenza tal-kanċer tas-sider (*breast cancer resistance protein, BCRP*) *in vitro*. Inibizzjoni klinikament rilevanti tal-BCRP intestinali ma tistax tiġi eskluża u voclosporin jista' jżid il-koncentrazzjoni ta' dawn is-substrati *in vivo*. Immonitorja l-użu tas-substrati tal-BCRP fejn bidliet żgħar fil-koncentrazzjoni jistgħu jwasslu għal tossiċità serja (eż., rosuvastatin) meta jintuża flimkien ma' voclosporin.

MMF

L-għoti ta' voclosporin flimkien ma' mycophenolate mofetil (MMF) ma kellu l-ebda impatt klinikament sinifikanti fuq il-koncentrazzjonijiet fid-demm ta' mycophenolic acid (MPA).

Substrati ta' CYP3A4

L-għoti multipli ta' voclosporin b'mod orali (0.4 mg/kg darbtejn kuljum) ma kellu l-ebda effett klinikament rilevanti fuq il-farmakokinetika tas-substrat ta' CYP3A4 sensittiv midazolam.

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

Tqala

M'hemmx data jew hemm data limitata (inqas min 300 riżultat ta' tqala) dwar l-użu ta' voclosporin f'nisa tqal. Studji fl-annimali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

L-użu ta' Lupkynis mhuwiex rakkomandat waqt it-tqala u f'nisa li jistgħu jinqabdu tqal u li mhumiex jużaw kontraċettivi.

Treddiġh

Mhux magħruf jekk voclosporin/metaboliti jiġux eliminati fil-ħalib tas-sider tal-bniedem. Data farmakoloġika/tossikoloġika disponibbli fl-annimali wrew tneħħija ta' voclosporin/metaboliti fil-ħalib (għal dettalji ara sezzjoni 5.3). Ir-riskju għat-trabi tat-twelid ma jistax jiġi eskluż.

Għandha tittiehed deċizzjoni dwar jekk jitwaqqafx it-treddiġh jew jekk titwaqqafx/tastjenix mit-terapija b'Lupkynis filwaqt li jitqies il-benefiċċju tat-treddiġh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija għall-mara.

Fertilità

Ma hemm l-ebda data dwar l-effett ta' voclosporin fuq il-fertilità tal-bniedem. Fi studji fl-annimali, ġie osservat tibdil relatat ma' voclosporin fl-apparat riproduttiv tar-raġel (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Lupkynis m'ghandu l-ebda effett jew fit li xejn għandu effett fuq il-hila biex issuq u thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi rrapportati b'mod frekwenti bl-użu ta' voclosporin kienu tnaqqis fl-eGFR (26.2 %) u pressjoni għolja (19.1 %).

L-aktar reazzjonijiet avversi serji rrapportati b'mod frekwenti bl-użu ta' voclosporin kienu infezzjonijiet (10.1 %), mard tal-kliewi akut (3 %) u pressjoni għolja (1.9 %).

Fl-ewwel 4 gimghat ta' trattament b'voclosporin, tnaqqis emodinamiku fl-eGFR jiġi esperjenzat b'mod komuni, li sussegwentement jistabbilizza, anki jekk it-trattament titkompla (ara sezzjoni 4.4).

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi li sehhew f'pazjenti b'LN li kienu qed jirċievu d-doża rakkomandata ta' voclosporin b'tul medjan ta' kura ta' sena f'żewġ studji kliniċi kkontrollati bi placebo huma miġbura fil-qosor fit-tabella 3.

Ir-reazzjonijiet avversi kollha huma elenkati skont il-klassi tas-sistema tal-organi (SOC) u l-frekwenza: komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10000$ sa $< 1/1000$), rari hafna ($< 1/10000$) u mhux magħruf (ma jistax jiġi stmat mid-data disponibbli).

Tabella 3: Reazzjonijiet avversi

Klassi tas-sistema tal-organi	Komuni hafna	Komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni tal-passaġġ respiratorju ta' fuq ¹	Influenza Herpes zoster Gastroenterite Infezzjoni fis-sistema urinarja
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Anemija	
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		Iperkalemija Aptit imnaqqas
Disturbi fis-sistema nervuża	Ugħigħ ta' ras	Aċċessjoni Rogħda
Disturbi vaskulari	Pressjoni għolja ²	
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	Sogħla	
Disturbi gastrointestinali	Dijarea Ugħigħ addominali ³	Dardir Iperplasja tal-hanek ⁴ Dispepsja
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda		Alopecja Ipertrikozi ⁵
Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	Tnaqqis fir-rata ta' filtrazzjoni fil-glomerulari ^{6,7}	Mard tal-kliewi akut ⁶ Korriment tal-kliewi akut ⁶

¹ Jinkludi t-Termini Preferuti (TP) li ġejjin: infezzjoni virali tal-apparat respiratorju ta' fuq viral u infezzjoni batterika tal-apparat respiratorju ta' fuq

² Jinkludi t-Termini Preferuti (TP) li ġejjin: żieda fil-pressjoni tad-demem, żieda fil-pressjoni tad-demem dijastolika, pressjoni għolja dijastolika

³ Jinkludi t-Termini Preferuti (TP) li ġejjin: ugħigħ addominali fin-naħa ta' fuq, skonfort addominali

- ⁴ Jinkludi t-Termini Preferuti (TP) li ġejjin: ġingivite, fsada ġingivali, ipertrofija ġingivali, nefha ġingivali
⁵ Jinkludi t-Termini Preferuti (TP) li ġejjin: ipertrikozi, irsutizmu
⁶ Jinkludi t-Termini Preferuti (TP) li ġejjin: indeboliment tal-kliewi
⁷ Jinkludi t-Termini Preferuti (TP) li ġejjin: zieda fil-krejtina fid-demm

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Infezzjonijiet

L-inċidenza globali ta' infezzjonijiet kienet ta' 62.2 % fil-grupp ta' voclosporin u 54.9 % fil-grupp tal-plaċebo. Infezzjonijiet li seħħew f'mill-inqas 5 % tal-pazjenti li kienu qed jirċievu voclosporin u mill-inqas 1 % aktar frekwenti minn pazjenti li kienu qed jirċievu plaċebo kienu infezzjoni fl-apparat urinarju, infezzjoni virali fl-apparat respiratorju ta' fuq, herpes zoster u gastroenterite. Infezzjonijiet serji seħħew f'10.1 % tal-pazjenti fuq voclosporin u 10.2 % ta' pazjenti fuq plaċebo; l-iktar komuni kienu pulmonite (voclosporin 4.1%, plaċebo 3.8%), gastroenterite (voclosporin 1.5 %, plaċebo 0.4 %) u infezzjoni fis-sistema urinarja (voclosporin 1.1%, plaċebo 0.4%). Infezzjonijiet opportunistiċi serji seħħew f'1.1 % tal-pazjenti fuq voclosporin u 0.8 % tal-pazjenti fuq plaċebo. Infezzjonijiet fatali seħħew f'0.7 % tal-pazjenti li rċievu voclosporin u f'0.8 % tal-pazjenti li rċievu plaċebo (ara sezzjoni 4.4)

Tossicità renali

Reazzjonijiet avversi li jissuġġerixxu tossicità renali li seħħew bi frekwenza ta' ≥ 1 % oghla f'voclosporin meta mqabbla mal-plaċebo kienu tnaqqis fl-eGFR (26.2 % vs. 9.4 %), indeboliment tal-kliewi (5.6 % vs. 2.6 %), ħsara akuta fil-kliewi (3.4 % vs. 0.8 %) u iperkalemija (1.9 % vs. 0.8 %). Reazzjonijiet avversi serji kienu rrapportati f'5.2 % tal-pazjenti fuq voclosporin u 3.4 % tal-pazjenti fuq plaċebo.

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni li wasslu għal modifika tad-doża (tnaqqis fid-doża jew twaqqif temporanju) kienu tnaqqis fl-eGFR (voclosporin 23.6 %, plaċebo 6.8 %), indeboliment tal-kliewi (voclosporin 3.0 %, plaċebo 0.8 %) u ħsara akuta fil-kliewi (voclosporin 0.7 %, plaċebo 0). L-aktar reazzjonijiet avversi komuni li wasslu għal twaqqif permanenti tal-prodott mediċinali kienu tnaqqis fl-eGFR (voclosporin 3.7 %, plaċebo 1.9 %) u indeboliment tal-kliewi (voclosporin 1.9 %, plaċebo 1.5 %). Wara tnaqqis fl-eGFR, iż-żmien medjan għall-irkupru kien ta' 49 jum għal pazjenti fuq voclosporin bi tnaqqis fl-eGFR ≥ 20 %. BI-istess mod għal pazjenti bi tnaqqis fl-eGFR ta' ≥ 30 %, iż-żmien medjan għall-irkupru kien ta' 102 jiem fuq voclosporin.

Pressjoni għolja

Pressjoni għolja ġiet irrappurtata f'19.1 % tal-pazjenti fuq voclosporin u 8.6 % tal-pazjenti fuq plaċebo. L-inċidenza ta' pressjoni għolja kienet l-ogħla fl-ewwel 4 ġimghat tat-trattament b'voclosporin u wara naqset. Il-pressjoni għolja kienet severa f'1.1 % tal-pazjenti fuq voclosporin u 0.8 % tal-pazjenti fuq plaċebo. Pressjoni għolja serja seħħet f'1.9 % tal-pazjenti fuq voclosporin u 0.4 % tal-pazjenti fuq plaċebo.

Reazzjonijiet avversi b'esponiment estiż

Il-mudell ta' reazzjonijiet avversi bi trattament kontinwu (minn 12 sa 36 xahar) kien konsistenti ma' dak li deher fl-ewwel sena ta' kura; madankollu, l-inċidenzi tal-maġġoranza tal-avvenimenti kienu aktar baxxi fis-snin ta' wara. L-inċidenza globali ta' infezzjonijiet kienet ta' 49.1 % fil-grupp ta' voclosporin u 43.0 % fil-grupp tal-plaċebo. Infezzjonijiet li seħħew f'mill-inqas 5 % tal-pazjenti li kienu qed jirċievu voclosporin u mill-inqas 1 % aktar frekwenti minn pazjenti li kienu qed jirċievu plaċebo kienu infezzjoni fl-apparat urinarju, infezzjoni virali fl-apparat respiratorju ta' fuq u gastroenterite. Infezzjonijiet serji seħħew f'6.9 % tal-pazjenti fuq voclosporin u 8.0 % ta' pazjenti fuq plaċebo; l-iktar komuni kienu infezzjoni tal-corona virus (voclosporin 1.7 %, plaċebo 5.0 %) u pulmonite virali (voclosporin 1.7 %, plaċebo 0 %). Reazzjonijiet avversi li jissuġġerixxu tossicità renali li seħħew bi frekwenza oghla f'voclosporin meta mqabbla mal-plaċebo kienu tnaqqis fl-eGFR (10.3 % vs. 5.0 %) u indeboliment tal-kliewi (3.4 % vs. 2.0 %). Pressjoni għolja ġiet irrappurtata f'8.6 % tal-pazjenti fuq voclosporin u 7.0 % tal-pazjenti fuq plaċebo.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Każijiet ta' doża eċċessiva aċċidentali ġew irrapportati b'voclosporin; is-sintomi kienu jinkludu roġħda u takikardija. Fi studju ta' interazzjoni f'voluntiera b'saħħithom, l-ġhoti flimkien ta' ketoconazole u voclosporin irriżulta f'żieda ta' 18.6 darbiet fl-esponiment ta' voclosporin u żidiet fil-krejinina fis-serum, tnaqqis fil-manjeżju fis-serum u kienu osservati żidiet fil-pessjoni tad-demem. Sintomi ta' doża eċċessiva b'inibituri ta' calcineurin oħra (iżda li ma jidhrux b'voclosporin) jinkludu uġiġħ ta' ras, dardir u rimettar, infezzjonijiet, urtikarja, letarġija, bidliet fil-livelli tal-elettroliti u żidiet fin-nitroġenu tal-urea fid-demem, u alanine aminotransferase.

Ma jeżisti l-ebda antidotu għal terapija b'voclosporin. Jekk iseħħ overdose, għandhom jittieħdu miżuri ġenerali ta' appoġġ u trattament sintomatu, inkluż it-twaqqif temporanju tal-kura b'voclosporin u l-valutazzjoni tal-livelli ta' nitroġenu tal-urea fid-demem, krejinina fis-serum, eGFR u alanine aminotransferase.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Immunosoppressanti, inibituri ta' calcineurin, Kodiċi ATC: L04AD03

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Voclosporin huwa immunosoppressant u inibitur ta' calcineurin li jinibixxi lil calcineurin b'mod dipendenti mid-doża sa doża massima ta' 1.0 mg/kg. L-attivazzjoni tal-limfoċiti tinvolvi żieda fil-koncentrazzjonijiet intraċellulari ta' kalċju. Calcineurin huwa fosfatażi dipendenti fuq il-kalċju/calmodulin li l-attività tiegħu hija meħtieġa għall-induzzjoni tal-produzzjoni u l-proliferazzjoni tal-limfokini taċ-ċelluli T. L-attività immunosoppressanti tirriżulta f'inibizzjoni tal-proliferazzjoni tal-limfoċiti, produzzjoni taċ-ċitokini taċ-ċelluli T, u espressjoni ta' antiġeni tal-wiċċ ta' attivazzjoni taċ-ċelluli T.

Effetti farmakodinamiċi

Elettrofizjoloġija kardijaka

Fi studju fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, ikkontrollat bi placebo u b'kontoll attiv (moxifloxacin 400 mg), ta' doża waħda b'disinn ta' studju parallel, effett ta' titwil tal-QT li jiddependi mid-doża ġie rilevat b'voclosporin fil-medda ta' doża ta' 0.5 mg/kg sa 4.5 mg/kg (sa kopertura ta' 9 darbiet tal-espożizzjoni terapewtika). Effett ta' titwil tal-QT li jiddependi mid-doża kien osservat b'ħin sa żieda massima fil-QTc li seħħet bejn 4 sigħat sa 6 sigħat wara d-doża fuq medda ta' doži differenti. Il-bidliet medji massimi aġġustati bil-placebo ta' QTcF mil-linja bażi wara doża ta' voclosporin 0.5 mg/kg, 1.5 mg/kg, 3.0 mg/kg, u 4.5 mg/kg kienu 6.4 msec, 17.5 msec, 25.7 msec, u 34.6 msec, rispettivament.

Fi studju crossover separat, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, ikkontrollat bi placebo f'31 suġġett b'saħħtu, ġie osserva nuqqas ta' żidiet medji kbar (ie., > 20 msec) wara 7 ijiem ta' trattament b'voclosporin f'0.3 mg/kg, 0.5 mg/kg u 1.5 mg/kg darbtejn kuljum (bejn wieħed u iehor kopertura ta' madwar 6 darbiet tal-espożizzjoni terapewtika). Il-mekkaniżmu li jwassal għal titwil tal-QT hekk kif osservat fi studji b'doża waħda u doži multipli mhuwiex magħruf.

Abbażi ta' data f'pazjenti b'LN li qed jirċievu voclosporin 23.7 mg jew 39.5 mg darbtejn kuljum, analiżi ta' rigressjoni tal-bidla QTcF ikkoreġuta bil-plaċebo mil-linja bażi wriet inklinazzjoni negattiva minima (-0.065344 msec/ng/mL), li ma kinetx statistikament differenti minn inklinazzjoni ta' 0 (p = 0.1042).

Effikaċja klinika u sigurtà

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' voclosporin ġew investigati f'żewġ provi kliniċi kkontrollati bi plaċebo (AURORA 1 u AURA-LV) f'pazjenti b'LN ta' Klassi III jew IV (wahedhom jew flimkien ma' Klassi V) jew Klassi V pura. Il-pazjenti kollha rċevew sfond ta' terapija ta' MMF (2 g/jum) u kortikosteroidi (sa total ta' 1 g ta' methylprednisolone ġol-vini (IV) matul il-jiem 1 u 2 segwit minn doża tal-bidu ta' kortikosteroidi orali ta' 25 mg/jum (jew 20 mg/jum jekk il-piż tal-ġisem kien < 45 kg), li tnaqset għal 2.5 mg/jum sa ġimgha 16.

Pazjenti li temmew l-istudju AURORA 1 setgħu jkomplu fi studju ta' kontinwazzjoni ta' sentejn (AURORA 2).

Fażi 3 AURORA 1

L-istudju AURORA 1 kien studju ta' fażi 3, prospettiv, li fih il-partecipanti ntgħażu b'mod każwali, u double-blind, li kkumpara 23.7 mg (li jikkorrispondi għal doża ta' 0.37 mg/kg) darbtejn kuljum ta' voclosporin (n = 179) vs. plaċebo (n = 178) fuq perjodu ta' trattament twil 52 ġimgha. Il-karatteristiċi demografici tal-pazjenti fl-istudju kienu bilanċjati sew fuq iż-żewġ partijiet tat-trattament. L-età medja kienet ta' 33 sena (medda ta' 18-il sena sa 72 sena) u l-maġġoranza tal-pazjenti kienu nisa (87.7 %), li minnhom 81.8 % setgħu jinqabdu tqal.

Bosta pazjenti kienu Bojod (36.1 %) jew Azjatiċi (30.5 %), u madwar terz tal-popolazzjoni tal-istudju kienu Ispaniċi jew Latino Amerikani. Il-piż medju kien ta' 66.5 kg (medda ta' 36 kg sa 142 kg). Il-ħin medjan mid-dijanjożi ta' systemic lupus erythematosus (SLE) kien ta' 5.0 snin u l-ħin medjan mid-dijanjożi ta' LN kien ta' 2.0 snin.

Qabel ma daħlu fl-istudju AURORA 1, il-maġġoranza tal-pazjenti (98 %) kienu rċevew trattament għal LN fil-passat, b'madwar 55 % tal-pazjenti li kienu ħadu MMF waqt l-iskrining. Il-proporzjon ta' pazjenti li ma rċievewx trattament għal LN kien baxx ħafna (2 %).

Iktar pazjenti fil-fergħa b'voclosporin minn dawk fil-fergħa bi plaċebo laħqu l-punt aħhari primarju ta' rispons renali (tabella 4).

Tabella 4: AURORA 1 – Sommarju tal-punti aħharin ewlenin tal-effikaċja

	Voclosporin (n = 179) n (%)	Plaċebo (n = 178) n (%)	Rapport ta' probabbiltà (Odds ratio) vs. plaċebo (intervall ta' kunfidenza ta' 95%)	valur-p
Rispons renali f'ġimgha 52	73 (40.8)	40 (22.5)	2.65 (1.64, 4.27)	< 0.001
Rispons renali f'ġimgha 24	58 (32.4)	35 (19.7)	2.23 (1.34, 3.72)	= 0.002
Rispons renali parzjali* f'ġimgha 24	126 (70.4)	89 (50.0)	2.43 (1.56, 3.79)	< 0.001
Rispons renali parzjali* f'ġimgha 52	125 (69.8)	92 (51.7)	2.26 (1.45, 3.51)	< 0.001

* Rispons renali parzjali definit bħala tnaqqis ta' 50 % fl-UPCR.

Noti: CI = Intervall ta' kunfidenza (confidence interval); UPCR = Proporzjon ta' proteina u kreatinina fl-awrina (*urine protein to creatinine ratio*)

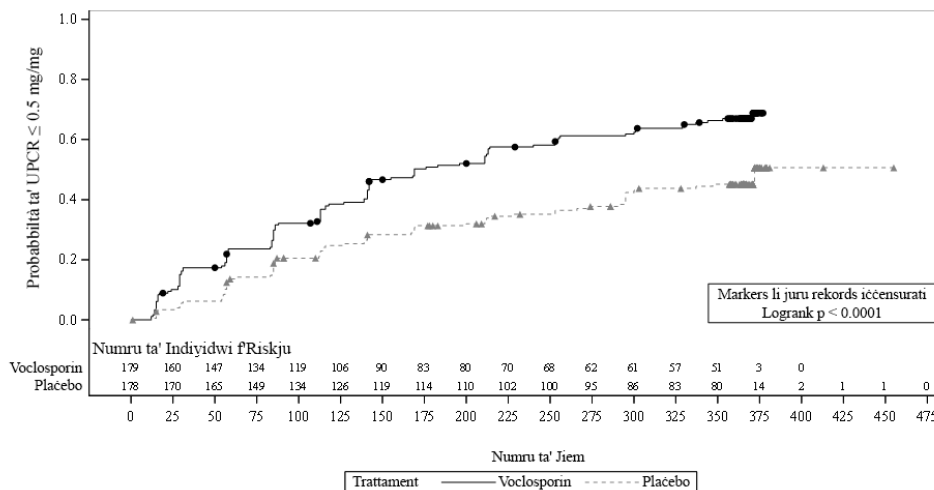
Il-proporzjon globali ta' pazjenti li kisbu kull wieħed mill-komponenti vvalutati għall-punt aħhari

primarju fil-fergħa ta' voclosporin vs. placebo wara 52 gimgha kien:

- proporzjon ta' proteina ma' kreatinina fl-awrina (UPCR, *urine protein to creatinine ratio*) ≤ 0.5 mg/mg 45.3 % vs. 23.0 %
- b'funzjoni renali normali stabbli (definita bhala eGFR ≥ 60 mL/min/1.73 m² jew l-ebda tnaqqis ikkonfermat mil-linja baži fl-eGFR ta' > 20 %) 82.1 % vs. 75.8 %
- fil-preżenza ta' steroidi sostnuti b'doża baxxa (mhux aktar minn 10 mg għal ≥ 3 ijiem konsekuttivi jew għal ≥ 7 ijiem b'kollox waqt il-gimghat 44 sa 52) 87.2 % vs. 85.4 %
- u ma rċivew l-ebda mediċina ta' salvatagg għal LN: 91.1 % vs. 86.5 %

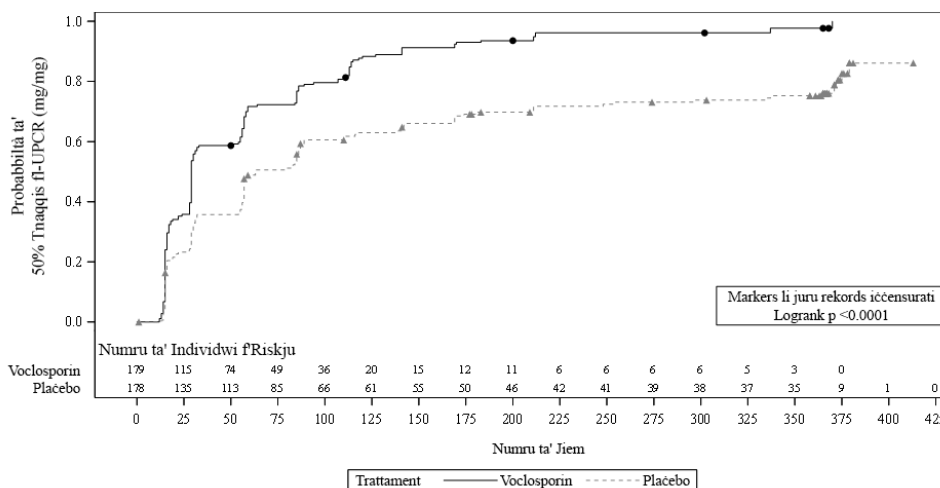
Aktar pazjenti fil-fergħa ta' voclosporin milli fil-fergħa tal-placebo kisbu UPCR ≤ 0.5 mg/mg (64.8 % vs. 43.8 %) u ż-żmien għal UPCR ≤ 0.5 mg/mg kien iqsar b'mod sinifikanti għat-trattament b'voclosporin (hin medjan: 169 jum vs. 372 jum għal trattament bil-placebo; proporzjon tal-periklu (HR) 2.02; 95 % CI: 1.51, 2.70; $p < 0.001$).

Figura 1: Kurva ta' Kaplan-Meier tal-hin (jiem) għal UPCR ≤ 0.5 mg/mg



Iż-żmien meħud biex jintlaħaq tnaqqis ta' 50 % fl-UPCR kien iqsar b'mod sinifikanti għall-fergħa ta' voclosporin milli għall-fergħa tal-placebo (HR 2.05; 95 % CI: 1.62, 2.60; $p < 0.001$). Il-hin medjan għal tnaqqis ta' 50 % fl-UPCR kien ta' 29 jum għal voclosporin u 63 jum għal placebo (figura 2).

Figura 2: Kurva Kaplan-Meier tal-hin (jiem) għal tnaqqis ta' 50 % fl-UPCR mil-linja baži



Iktar minn 80 % tal-pazjenti fl-istudju AURORA 1 rċivew tnaqqis fid-doża ta' kortikosteroidi orali

għal 2.5 mg/jum f'gimgha 24 u din id-doża nżammet minn iktar minn 75 % tal-pazjenti f'gimgha 52.

Fażi 3 AURORA 2

L-istudju AURORA 2 kien studju ta' kontinwazzjoni sabiex jiġu evalwati s-sigurtà u l-effikaċja fit-tul ta' voclosporin f'pazjenti li temmew it-trattament fl-istudju AURORA 1. Il-pazjenti żammew l-istess trattament u doża ta' voclosporin (n = 116) jew placebo (n = 100) li kellhom fit-tmien ta' AURORA 1 u komplew it-trattament sa sentejn oħra. Iktar minn 85 % tal-pazjenti temmew l-istudju (voclosporin: 87.1 %; placebo 85.0 %); 79.3 % ta' pazjenti li rċivew voclosporin u 73 % pazjenti li rċivew placebo baqgħu fuq it-trattament tal-istudju fi tmiem l-istudju.

Il-proporzjon ta' pazjenti b'rispons renali fix-36 xahar kien 33 % (59/179) fil-grupp ta' voclosporin u 22 % (39/178) fil-grupp tal-placebo (ITT, AURORA 1) u 51 % (59/116) fil-grupp ta' voclosporin u 39 % (39/100) fil-grupp tal-placebo (ITT, AURORA 2).

Popolazzjoni pedjatrika

L-Agenzija Ewropea għall-Medicini ddiferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'Lupkynis f'wiehed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fl-LN (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Wara l-ghoti orali (voclosporin 23.7 mg darbtejn kuljum) il-ħin medjan sabiex jintlaqhu l-konċentrazzjonijiet massimi fid-demmm (C_{max}) kien ta' 1.5 sigħat (medda: 0.75 siegħa sa sagħtejn). B'kors ta' dożaġġ darbtejn kuljum, l-istat fiss ta' voclosporin jinkiseb wara 6 ijiem u voclosporin jakkumula madwar darbtejn meta mqabbel ma' doża waħda. Fl-istat fiss, il-medja C_{max} tad-demmm sħiħ u l-valuri minimi ta' qabel id-doża għal voclosporin kienu 120 ng/mL (32 % CV) u 15.0 ng/mL (49 % CV), rispettivament. Data in vitro li tinvestiga jekk voclosporin huwiex substrat tat-trasportaturi tal-effluss P-gp jew BCRP mhumiex konklussivi, iżda mhumiex mistennija effetti klinikament rilevanti tal-inibituri P-gp/BCRP.

L-ghoti flimkien ta' voclosporin mal-ikel naqqas kemm ir-rata kif ukoll il-firxa ta' assorbiment. C_{max} u AUC ta' voclosporin tnaqqsu bi 53 % u 25 % meta nġhataw ma' ikel b'ħafna xaħam u b'29 % u 15 % meta nġhataw ma' ikel b'xaħam baxx. It-tibdiliet ma kienux klinikament rilevanti. Għaldaqstant, voclosporin jista' jittieħed mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Distribuzzjoni

Voclosporin huwa 97 % marbut mal-proteini tal-plażma. Voclosporin jitqassam b'mod estensiv fiċ-ċelluli ħomor tad-demmm u d-distribuzzjoni bejn id-demmm sħiħ u l-plażma hija dipendenti fuq il-konċentrazzjoni u t-temperatura. Analiżi tal-farmakokinetika tal-popolazzjoni fil-pazjenti rriżultat volum ta' distribuzzjoni apparenti (V_{ss}/F) ta' 2 154 L.

Bijotrasformazzjoni

Voclosporin jiġi metabolizzat b'mod estensiv, u b'mod predominanti minn CYP3A4 sabiex jiffirma metaboliti ossidattivi. Voclosporin huwa l-komponent ewlieni fiċ-ċirkolazzjoni wara doża waħda ta' [^{14}C]-voclosporin. Ġie osservat metabolit wiehed ewlieni fid-demmm li kien jirrapprezenta 16.7 % tal-esponiment totali. Il-metabolit ewlieni mhuwiex mistenni li jikkontribwixxi għal attività farmakoloġika ta' voclosporin għaliex ġie rrapportat li kien madwar 8 darbiet inqas potenti f'assaġġ tal-proliferazzjoni tal-limfoċiti u għandu esponiment iktar baxx minn voclosporin.

Eliminazzjoni

It-tneħħija medja apparenti fi stat fiss (CL_{ss}/F) wara voclosporin 23.7 mg darbtejn kuljum hija 63.6 L/h

(37.5 % CV). Il-half-life terminali medja ($t_{1/2}$) fl-stat fiss hija madwar 30 siegħa (medda: 24.9 siegħa sa 36.5 siegħa).

Wara għoti ta' doża orali waħda ta' 70 mg [14 C]-voclosporin, 94.8 % tar-radjuattività għet irkuprata fi żmien 168 siegħa wara l-għoti tad-doża: 92.7 % għew irkuprati fl-ippurjar (inkluż 5 % bhala voclosporin mhux mibdul), u 2.1 % għew irkuprati fl-awrina (inkluż 0.25 % bhala voclosporin mhux mibdul).

Linearità/nuqqas ta' linearità

F'voluntiera b'saħħithom, għet osservata non-linearità bejn id-doża u l-espożizzjoni fit-tarf t'isfel tal-firxa tad-doża studjata (0.25 mg/kg sa 1.5 mg/kg darbtejn kuljum), li kellha effett relattivament minuri fuq il-farmakokinetika. Il-fattur tal-proporzjonalità tad-doża kien dejjem inqas minn 1.5. Din in-non-linearità ma għetx rilevata fuq il-firxa tad-doża studjata f'pazjenti b'LN.

Farmakokinetika f'popolazzjonijiet speċjali

Indeboliment tal-kliewi

Fi studji kliniċi, il-funzjoni tal-kliewi għet monitorjata bl-eGFR u d-doži għew aġġustati abbażi ta' protokol definit minn qabel dwar l-aġġustament tad-doża. Pazjenti reġistrati bl-LN kellhom eGFR fil-linja bażi > 45 mL/min/1.73 m². L-aġġustamenti tad-doża għandhom isegwu r-rakkomandazzjonijiet deskritti f'tabella 1.

Studju dedikat għall-indeboliment tal-kliewi wera li wara doži waħdanin u multipli ta' voclosporin, is- C_{max} u l-AUC kienu simili f'voluntiera b'indeboliment tal-kliewi hafif (tneħħija tal-kreatinina (CL_{Cr}) 60 mL/min sa 89 mL/min hekk kif stmat minn Cockcroft Gault) u moderat (CL_{Cr} 30 mL/min sa 59 mL/min) meta mqabbel ma' voluntiera b'funzjoni renali normali ($CL_{Cr} \geq 90$ mL/min). Wara doża waħda ta' voclosporin f'voluntiera b'indeboliment renali sever ($CL_{Cr} < 30$ mL/min), C_{max} u AUC żdiedu 1.5 darbiet u 1.7 darbiet, rispettivament. L-effett ta' mard renali fl-aħħar stadju (ESRD) b'emodjalisi jew mingħajr fuq il-farmakokinetika ta' voclosporin mhuwiex magħruf (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment tal-fwied

Studju dedikat dwar l-indeboliment tal-fwied qabbel l-espożizzjoni sistemika ta' voclosporin f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif jew moderat (Child-Pugh A u B, rispettivament) ma' kontrolli b'saħħithom b'funzjoni tal-fwied normali. F'pazjenti b'indeboliment epatiku hafif u moderat, C_{max} u AUC_{0-48} ta' voclosporin żdiedu b'1.5 darbiet u bejn wieħed u ieħor darbtejn, rispettivament (ara sezzjoni 4.2). Voclosporin ma għex evalwat f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (Child-Pugh C) u l-użu tiegħu f'dawn il-pazjenti mhux rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).

Età, sess, razza u piż tal-gisem

Analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni li tivvaluta l-effetti tal-età, is-sess, ir-razza u l-piż tal-gisem ma ssuġġeriet l-ebda impatt klinikament sinifikanti ta' dawn il-kovarjati fuq l-esponimenti ta' voclosporin.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Ma dehrux effetti mhux mixtieqa waqt studji kliniċi, iżda deħru f'animali f'livelli ta' esponiment simili għal-livelli ta' esponiment kliniku u b'rilevanza possibbli għall-użu kliniku, kif spjegat:

Studji fuq animala b'doži ripetuti wrew sejbiet newroistoloġiċi ta' glijozi u infiltrati perivaskulari fil-moħħ u fis-sinla tad-dahar fil-firien, iżda mhux fil-klieb jew fix-xadini. Dawn ir-riżultati ma għew osservati f'doži ta' madwar 0.3 darbiet id-doża massima rakkomandata għall-bniedem (maximum recommended human dose, MRHD) ta' 23.7 mg voclosporin darbtejn kuljum ibbażati fuq esponiment għal prodott mediċinali (AUC).

Fi studju tossikoloġiku orali ta' 39 ġimgħa fuq xadini cynomolgus, limfomi malinni seħħew b'doża ta' 150 mg/kg/kuljum (madwar 4 darbiet u 7 darbiet oġhla mill-MRHD ibbażata fuq l-esponiment għall-

prodott mediċinali (AUC), għal annimali irġiel u nisa, rispettivament). F'din id-doża, ix-xadini esperjenzaw livelli għoljin ta' immunosoppressjoni hekk kif indikat minn livelli massimi ta' inibizzjoni ta' calcineurin (E_{max}) ta' aktar minn 80 %. Il-livell ta' ebda effett avvers osservat (no-observed-adverse-effect level, NOAEL) għal dan ir-riżultat kien 75 mg/kg/jum (madwar 4 darbiet l-MRHD, ibbażat fuq esponiment għal prodott mediċinali (AUC), għal annimali rġiel u nisa).

Ma dehrux effetti mutageniċi jew ġenotossiċi ta' voclosporin fi studji konvenzjonali dwar il-ġenotossiċità.

Fi studju ta' sentejn dwar il-karċinoġeniċità tal-ġrieden b'voclosporin orali, ġiet osservata zieda fl-inkidenza ta' limfoma malinna bl-ogħla doża ttestjata (30 mg/kg/jum; madwar 7.5 darbiet l-MRHD abbażi ta' esponiment għall-prodott mediċinali (AUC)). Dan ir-riżultat huwa kkunsidrat sekondarju għas-soppressjoni immuni relatata mal-voclosporin. In-NOAEL kien ta' 10 mg/kg/jum (madwar darba l-MRHD abbażi tal-esponiment għal prodott mediċinali (AUC)).

Fi studju dwar il-fertilità tal-firien b'taħlita ta' 50:50 ta' voclosporin u l-isomeru cis tiegħu, ġie nnutat tnaqqis fil-piżijiet tal-organi riproduttivi maskili, inkluż il-cauda epididymis, epididymis, vesicles seminali, prostata, u testikoli, b'doża ta' 25 mg/kg/jum. In-NOAEL għal dawn ir-riżultati kien ta' 10 mg/kg/jum (madwar hames darbiet l-MRHD abbażi tal-esponiment għal prodott mediċinali (AUC)). Il-parametri tat-tgħammir u tal-fertilità, il-motilità tal-isperma, l-għadd u d-densità, in-numru ta' stadji tal-estru għal kull 14-il jum, u l-parametri tat-twelid b'ċesarja ma ġewx affettwati. Tnaqqis fil-piż tal-prostata u tat-testikoli kien osservat ukoll fl-istudji dwar it-tossiċità ta' doża ripetuta ta' 13-il ġimgħa u 26 ġimgħa b'taħlita orali ta' 50:50 voclosporin u l-isomeru cis tiegħu f'doži ta' 25 mg/kg/jum u 10 mg/kg/jum, jew 18-il darba u 7 darbiet l-MRHD, ibbażat fuq esponiment għal prodott mediċinali (AUC). In-NOAEL għal dawn l-effetti fl-istudju ta' doża ripetuta ta' 26 ġimgħa kien ta' 2.5 mg/kg/jum (madwar darba l-MRHD ibbażat fuq esponiment għal prodott mediċinali (AUC)).

Saru studji dwar l-iżvilupp embrijo-fetali bit-taħlita 50:50 ta' voclosporin u l-isomeru cis tiegħu kemm fil-firien kif ukoll fil-fniek u b'voclosporin fil-fniek. Tossiċità embrijo-fetali kienet osservata biss f'doži li kienu assoċjati ma' tossiċità materna (f'doži ta' bejn wieħed u iehor 15-il darba u darba waħda l-MRHD, ibbażati fuq l-esponiment għall-prodott mediċinali (AUC), għall-firien u l-fniek, rispettivament). L-effetti materni kienu jinkludu bidliet fil-piż tal-ġisem u/jew glandoli mammarji minfuħin filwaqt li l-effetti fetali kienu jikkonsistu fi tnaqqis żgħir fil-piż tal-ġisem u varjazzjonijiet fl-iżvilupp tal-iskelettru relatati. L-ebda effett malformattiv ma ġie nnutat fl-istudji. In-NOAEL kienu ta' 10 mg/kg/jum fil-firien u 1 mg/kg/jum fil-fniek (madwar 7 darbiet l-MRHD u 0.01 drabi l-MRHD, ibbażat fuq esponiment għal prodott mediċinali (AUC), għall-firien u l-fniek, rispettivament).

Fi studju ta' żvilupp qabel u wara t-twelid fil-firien, tossiċità materna f'doża ta' 25 mg/kg/jum taħlita ta' 50:50 voclosporin u l-isomeru cis tiegħu, (madwar 17-il darba l-MRHD, ibbażata fuq esponiment għall-prodott mediċinali (AUC)), dewmet it-twelid (distoċja) li rriżulta fi tnaqqis fin-numru medju ta' frieħ totali mwielda u frieħ superstiti għal kull boton. Din id-doża kienet assoċjata ma' tossiċità materna bbażata fuq tnaqqis fil-piż tal-ġisem. Ma ġew osservati l-ebda effetti avversi fuq l-annimali nisa jew il-frieħ tagħhom f'doži madwar 3 darbiet l-MRHD u aktar baxxi (abbażi tal-esponiment għal prodott mediċinali (AUC) b'doża orali NOAEL materna ta' 10 mg/kg/jum). Ma kien hemm l-ebda effett fuq l-iżvilupp tal-imġieba u dak fiżiku, jew il-prestazzjoni riproduttiva tal-frieħ irġiel jew nisa. Id-doża bla effett għall-ħlas u s-sopravivenza tal-frieħ kienet ta' 10 mg/kg/jum.

Ir-radjuattività derivata minn prodott mediċinali tqassmet malajr fil-ħalib wara l-għoti orali ta' [^{14}C]-voclosporin lill-firien li qed iredgħu. Meta prodott mediċinali jkun preżenti fil-ħalib tal-annimali, huwa probabbli li jkun preżenti wkoll fil-ħalib uman.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Kontenut tal-kapsula

Ethanol
Vitamina E (E 307) polyethylene glycol succinate (tocofersolan)
Polysorbate 40
Trigliceridi ta' katina medja

Qoxra tal-kapsula

Ġelatina
Sorbitol
Glicerina
Ilma ppurifikat
Titanium dioxide (E 171)
Iron oxide, red (E 172)
Iron oxide, red (E 172)

Għajnuniet għall-ipproċessar

Lecitina tas-sojja

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Aħżen fil-folja oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Il-kapsuli rotob huma disponibbli f'folji tal-aluminju f'formati fil-kesħa, rinforz laminat u materjali tal-ghatu li huma termo-issigillati flimkien. Kull folja fiha 18-il kapsula ratba. Kartuna wahda fiha 180 jew 576 kapsula.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT Amsterdam
L-Olanda

8. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/22/1678/001 (180 kapsula ratba)

EU/1/22/1678/002 (576 kapsula ratba)

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 15 ta' Settembru 2022

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GTAL-AWTORIZ FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-
RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT
MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR(I) RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott.

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GTAL-AWTORIZ FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lupkynis 7.9 mg kapsuli rotob
voclosporin

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kull kapsula ratba fiha 7.9 mg voclosporin.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih alkoħol (ethanol), sorbitol u jista' jkun fih traċċi ta' leċitina tas-sojja.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kapsula ratba
180 kapsula ratba
576 kapsula ratba

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Ibla' l-kapsuli rotob sħaħ.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħžen fil-folja oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT Amsterdam
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/22/1678/001 (180 kapsula ratba)
EU/1/22/1678/002 (576 kapsula ratba)

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

lupkynis 7.9 mg kapsuli rotob

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI

FOLJA

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Lupkynis 7.9 mg kapsula
voclosporin

2. ISEM TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Otsuka

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott

5. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Lupkynis 7.9 mg kapsuli rotob

voclosporin

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina giet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f' dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Lupkynis u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Lupkynis
3. Kif għandek tiehu Lupkynis
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Lupkynis
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Lupkynis u għalxiex jintuża

Lupkynis fih is-sustanza attiva voclosporin. Jintuża għat-trattament ta' adulti minn 18-il sena b'nefrite tal-lupus (infjammazzjoni tal-kliewi kkawżata minn lupus).

L-ingredjent attiv f'Lupkynis huwa wieħed minn grupp ta' mediċini magħrufa bħala inibituri ta' calcineurin li jistgħu jintużaw biex jikkontrollaw ir-rispons immuni tal-ġisem tiegħek (immunosoppressanti). Fil-lupus, is-sistema immuni (id-difiża naturali tal-ġisem) bi żball tibda tattakka partijiet minn ġismek stess, inklużi l-kliewi (nefrite tal-lupus). Billi tnaqqas ir-rispons tas-sistema immuni, il-mediċina tnaqqas l-infjammazzjoni tal-kliewi tiegħek u tnaqqas is-sintomi bħal nefha tar-riglejn, għekiesi jew saqajn, pressjoni tad-demem għolja, għejja, kif ukoll ittejjeb il-funzjoni tal-kliewi tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Lupkynis

Tihux Lupkynis

- Jekk inti allergiku għal voclosporin jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- Jekk qed tiehu mediċini oħra bħal pilloli ta' ketoconazole (li jintużaw fit-trattament tas-sindromu ta' Cushing meta l-ġisem jipproduci eċċess ta' kortisol), itraconazole jew clarithromycin (li jintużaw fit-trattament ta' ċerti infezzjonijiet ikkawżati minn fungi jew batterji).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Lupkynis jew jekk xi wieħed minn dawn li ġejjin japplika għalik:

- Jekk il-marda tal-kliewi tiegħek tmur għall-agħar, id-doża tiegħek ta' din il-mediċina jista'

jkollha bżonn tinbidel. It-tabib tiegħek ser jiċċekkja regolarment kemm il-kliwi tiegħek qed jaħdmu tajjeb.

- Jekk għandek fatturi ta' riskju għal aplażja pura taċ-ċelloli ħomor (PRCA, pure red cell aplasia) – disturb rari meta l-mudullun ma jagħmilx biżżejjed ċelloli ħomor. Fatturi ta' riskju bħal dawn huma infezzjoni minn qabel b'parvovirus B19 jew trattamenti oħrajn tal-passat li setgħu kkaġunaw PRCA.
- Jekk tbatu minn jew tiżviluppa pressjoni tad-demem għolja. It-tabib tiegħek ser jiċċekkja l-pressjoni tad-demem tiegħek kull ġimagħtejn għall-ewwel xahar u mbagħad regolarment. Huma jistgħu jagħtuk mediċina biex tnaqqas il-pressjoni tad-demem tiegħek jew jgħidulek biex tieqaf tiehu din il-mediċina.
- Din il-mediċina tista' żżid ir-riskju ta' kundizzjonijiet tas-sistema nervuża, bħal uġiġħ ta' ras, roġħda, tibdil fil-vista, aċċessjonijiet, konfużjoni jew dgħufija f'driegħ jew riġel wiehed jew aktar. Jekk ikollok xi wiehed minn dawn is-sintomi ġodda jew is-sintomi eżistenti jmorru għall-aġġar, it-tabib tiegħek jista' jikkunsidra li jwaqqaf jew inaqqas id-doża ta' din il-mediċina (ara sezzjoni 4).
- Jekk qed tippjana li tiehu tilqima jew haġt xi tilqima fl-aħħar 30 jum. Din il-mediċina tista' taffettwa r-rispons għat-tilqim, u t-tilqim waqt it-trattament b'din il-mediċina jista' jkun inqas effettiv.
- Jekk qatt esperjenzajt reazzjonijiet allergiċi f'daqqa li kienu ta' theddida għall-ħajja (reazzjonijiet anafilattiċi) għas-soġja jew għall-karawett, tihux din il-mediċina.

Din il-mediċina tista' żżid il-livelli tal-potassju fid-demem tiegħek, li jistgħu jkunu serji u jeħtieġu trattament . It-tabib tiegħek ser jiċċekkja l-livelli tal-potassju tiegħek perjodikament waqt il-kura.

Din il-mediċina ma ġietx studjata f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever u għaldaqstant mhux rakkomandata f'dawn il-pazjenti.

Din il-mediċina tista' tinfluwenza l-attività elettrika ta' qalbek (titwil tal-QT). Dan jista' jirriżulta f'disturb serju tar-ritmu tal-qalb. Is-sintomi bikrin huma sturdament u ħass ħażin.

Dawl ta-xemm u dawl UV

Din il-mediċina tista' żżid ir-riskju li tiżviluppa ċerti tipi ta' kanċer, partikularment dawk tal-ġilda. Għandek tevita jew tillimita l-espożizzjoni tiegħek għad-dawl tax-xemx u d-dawl UV billi tilbes ilbies protettiv xieraq u tapplika protezzjoni mix-xemx b'fatur ta' protezzjoni għoli ta' spiss.

Infezzjonijiet

Din il-mediċina tista' żżid ir-riskju tiegħek li tiżviluppa infezzjonijiet, li wħud minnhom jistgħu jkunu serji jew saħansitra fatali. Ikkuntattja lit-tabib tiegħek jekk għandek xi sinjali ta' infezzjoni, bħal deni, tertir jew uġiġħ fil-grizmejn. It-tabib tiegħek ser jiddeċiedi jekk għandekx bżonn twaqqaf din il-mediċina (ara sezzjoni 4).

Tfal u adolexxenti

Tihux din il-mediċina jekk għandek taħt it-18-il sena għax ma ġietx studjata f'dan il-grupp ta' età.

Anzjani

Din il-mediċina mhijiex rakkomandata jekk għandek aktar minn 75 sena minħabba li ma ġietx studjata f'dan il-grupp ta' età.

Mediċini oħra u Lupkynis

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tiehu jew haġt dan l-aħħar jew qed tippjana li tiehu xi mediċini oħra.

B'mod partikolari, għid lit-tabib tiegħek jekk tiehu:

- Mediċini użati biex jittrattaw infezzjoni fungali bħal itraconazole u fluconazole.
- Mediċini użati għat-trattament tas-sindromu ta' Cushing (meta l-ġisem jipproduċi eċċess ta' kortisol), bħal pilloli ketoconazole.

- Mediċini użati biex jittrattaw pressjoni tad-demm għolja jew problemi tal-qalb bħal digoxin, diltiazem u verapamil.
- Mediċini biex jipprevjenu l-formazzjoni ta' għoqiedi tad-demm bħal dabigatran etexilate.
- Mediċini użati biex jittrattaw l-epilessija bħal carbamazepine u phenobarbital.
- Preparazzjonijiet erbali li fihom St. John's Wort, użati biex jikkuraw dipressjoni ħafifa.
- Mediċini għas-serħan mis-sintomi assoċjati ma' rinite allergika stagjonali bħal fexofenadine.
- Mediċini antibijotiċi użati biex jittrattaw infezzjonijiet batteriċi bħal rifampicin, clarithromycin u erythromycin.
- Mediċini li jbaxxu l-kolesterol bħal simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin u pravastatin.
- Mediċini użati biex jittrattaw infezzjonijiet bl-HIV, bħall-mediċina antiretrovirali efavirenz.

Lupkynis mal-ikel u x-xorb

Din il-mediċina tista' tittiehed mal-ikel jew fuq stonku vojta. Evita li tiekol grapefruit jew li tixrob il-meraġ tal-grapefruit matul it-trattament b'din il-mediċina, għaliex dawn jistaw jaffettwaw il-mod ta' kif taħdem il-mediċina.

Tqala, treddigh u fertilità

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Din il-mediċina mhijiex rakkomandata matul it-tqala u f'nisa li jistgħu jinqabdu tqal u li mhux qed jużaw kontraċezzjoni.

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tredda'. Mhuwiex magħruf jekk il-mediċina tistax tgħaddi fil-ħalib tas-sider u taffettwa lit-tarbija tiegħek. It-tabib tiegħek ser jiddiskuti miegħek jekk twaqqafx il-kura b'din il-mediċina waqt li tkun qed tredda', jew jekk għandekx twaqqaf it-treddigh.

Ma hemm l-ebda data dwar l-effett ta' din il-mediċina fuq il-fertilità tal-bniedem.

Sewqan u thaddim ta' magni

Lupkynis mhux mistenni li jkollu effett fuq il-kapaċità tiegħek li ssuq jew thaddem magni.

Lupkynis fih l-alkoħol

Din il-mediċina fiha 21.6 mg ta' alkoħol (ethanol) f'kull kapsula. Għaldaqstant, doża ta' 3 kapsuli ta' Lupkynis fiha 64.8 mg ethanol, li huwa ekwivalenti għal anqas minn 2 mL birra jew 1 mL inbid. Dan l-ammont żgħir ta' alkoħol f'din il-mediċina mhu ser ikollu l-ebda effett notevoli.

Lupkynis fih is-sorbitol

Din il-mediċina fiha 28.7 mg ta' sorbitol f'kull kapsula.

Lupkynis jista' jkun fih il-leċitina tas-soja

Dan il-prodott mediċinali jista' jkun fih traċċi ta' leċitina tas-soja. Jekk tesperjenza reazzjonijiet anafilattiċi għas-soja jew għall-karawett, m'għandkex tuża dan il-prodott mediċinali.

3. Kif għandek tieħu Lupkynis

Dejjem għandek tieħu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew l-ispjżar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata ta' Lupkynis hija ta' tliet kapsuli darbtejn kuljum, meħudin mill-ħalq.

Il-kapsuli għandhom jinbelgħu sħaħ u jistgħu jittieħdu mal-ikel jew fuq stonku vojta.

Ħu d-doži ta' kuljum bein wieħed u ieħor fl-istess ħin kuljum, mill-inqas 8 sigħat 'il bogħod minn xulxin u idealment qrib 12-il siegħa 'l bogħod minn xulxin kemm jista' jkun (perezempju, fit-8:00 am filgħodu u fit-8:00 pm filgħaxija).

Din il-medicina ghandha tintuza flimkien ma' medicina immunosoppressanti ohra, mycophenolate mofetil.

Jekk tiehu Lupkynis aktar milli suppost

Jekk bi zball hadt aktar kapsuli milli suppost, kellem lit-tabib tieghek jew lid-dipartiment tal-emergenza tal-eqreb sptar immedjatament. Sintomi ta' doza ecessiva jistghu jinkludu tahbit mgħagħgel tal-qalb u roghda (tertir roghda li ma tistax jiggi kkontrollat, f'parti waħda jew iktar minn parti waħda tal-ġisem).

Jekk tinsa tiehu Lupkynis

Jekk tinsa' tiehu doza, hudha mill-aktar fis possibbli u fi żmien 4 sigħat mid-doza li tkun insejt tiehu. Jekk jilhqu jghaddu 4 sigħat mill-hin li fih normalment tiehu l-medicina, aqbez dik id-doza u hu d-doza regolari li jmiss fil-hin tas-soltu. M'ghandekx tiehu doza doppja biex tpatti għal kull doza li tkun insejt tiehu.

Jekk tieqaf tiehu Lupkynis

Twaqfax it-trattament sakemm ma jghidlekx it-tabib tieghek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tieghek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawza effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. L-effetti sekondarji li għejjin jistghu jsehhu b'din il-medicina:

Effetti sekondarji possibbli

Jekk isehh xi waħda minn dawn, fittex parir mediku immedjatament peress li t-tabib tieghek jista' jagħtik parir biex tieqaf tiehu din il-medicina jew tnaqqas id-doza.

Komuni hafna (jistghu jaffettwaw iktar minn persuna 1 minn 10)

- Sintomi ta' infezzjoni (bhal deni, ugiġh fil-ġisem, thossok għajjen, sogħla jew għatis, dardir, rimettar jew dijarea)

Komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn 10)

- Sintomi godda li qed jiżviluppaw ta' problemi fin-nervituri jew fil-moħh, bhal accessjonijiet

Effetti sekondarji ohrajn

Komuni hafna (jistghu jaffettwaw iktar minn persuna 1 minn 10)

- Infezzjoni fin-naħa ta' fuq tas-sider
- Tnaqqis fiċ-ċelloli homor tad-demmm li jista' jikkawza ġilda pallida u dgħufija jew qtugħ ta' nifs (anaemija)
- Ugiġh ta' ras
- Żieda fil-pressjoni tad-demmm
- Sogħla
- Dijarea
- Ugiġh fl-addome (zaqq)
- Bidliet fil-funzjoni tal-kliewi tieghek li jistghu jnaqqsu l-ammont ta' awrina li tipproduci, u li jistghu jikkawzaw nefha ġdida jew li tmur għall-agħar f'riġlejk jew saqajk

Komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn 10)

- Infezzjonijiet, li jistghu jkunu kkawzati kemm mill-batterja bhall-infezzjonijiet tal-apparat urinarju jew inkella mill-viruses bhall-ħruq ta' Sant'Antin
- Infjammazzjoni tal-istonku u l-imsaren

- Influenza
- Żieda fil-livelli ta' potassju fit-test tad-demmi
- Żieda fl-aptit
- Rogħda
- Thossok ma tflaħx
- Nefha mhux normali, fsada u/jew infjammazzjoni tal-ħanek
- Indigestjoni
- Telf ta' xagħar
- Tkabbir tax-xagħar eċċessiv u/jew mhux normali fi kwalunkwe parti tal-ġisem

Jekk xi wieħed minn dawn jiggrava, jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li mhumiex imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Lupkynis

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-folja wara "JIS". Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Żomm fil-folja originali sabiex tilqa' mill-umdità.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadexx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Lupkynis

- Lupkynis fih is-sustanza attiva voclosporin. Kull kapsula ratba ta' Lupkynis fiha 7.9 mg ta' voclosporin.
- L-ingredjenti oħra huma:
Kontenut tal-kapsula: Vitamina E (E 307) polyethylene glycol succinate (tocofersolan) polyethylene glycol succinate (tocofersolan), polysorbate 40 u medium-chain triglycerides
Qoxra tal-kapsula: ġelatina, sorbitol, glicerina, ilma ppurifikat, titanium dioxide (E 171), iron oxide red (E 172), iron oxide yellow (E 172)
Għajmuniċi għall-ipproċessar: Leċitina tas-sojja

Kif jidher Lupkynis u l-kontenut tal-pakkett

Lupkynis 7.9 mg kapsuli rotob ovali ta' kulur roża/oranġjo b'daq ta' madwar 13 mm × 6 mm ippakkjati f'folji. Kull folja fiha 18-il kapsula ratba. Kartuna waħda fiha 180 jew 576 kapsula. Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
 Herikerbergweg 292
 1101 CT Amsterdam
 L-Olanda

Manifattur

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

L-Irlanda

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

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

Κύπρος

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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar**Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu> Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra dwar mard rari u kura.