

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lupkynis 7,9 mg capsule moi

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă moale conține voclosporină 7,9 mg. (*voclosporinum*).

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare capsulă moale conține etanol 21,6 mg și sorbitol 28,7 mg.
Lupkynis poate conține urme de lecitină din soia, vezi pct. 4.4.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă moale (capsulă)

Capsule ovale moi, de culoare roz/portocalie, cu dimensiunea de aproximativ 13 mm × 6 mm.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Lupkynis este indicat în asociere cu micofenolat mofetil, pentru tratamentul pacienților adulți cu nefrită lupică activă (NL), clasa III, IV sau V (inclusiv clasele combinate III/V și IV/V).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Lupkynis trebuie început și administrat sub supravegherea unui medic specialist, cu experiență în diagnosticul și tratamentul nefritei lupice.

Doze

Doza recomandată este de 23,7 mg (trei capsule moi de 7,9 mg), de două ori pe zi.

Se recomandă ca Lupkynis să se administreze în mod regulat, cât mai aproape posibil de o schemă terapeutică cu administrare la 12 ore, cu un interval de cel puțin 8 ore între doze. Dacă se omite o doză, trebuie administrată cât mai rapid posibil, în decurs de 4 ore de la omiterea dozei; după intervalul de 4 ore, următoarea doză trebuie administrată la ora programată în mod obișnuit. Următoarea doză nu trebuie dublată.

Lupkynis trebuie administrat în asociere cu micofenolat mofetil.

Medicii trebuie să evalueze eficacitatea tratamentului după cel puțin 24 de săptămâni și trebuie să efectueze o analiză adecvată a raportului beneficiu-risc în vederea continuării terapiei.

Ajustarea dozei pe baza RFG_e

Se recomandă stabilirea unei rate de filtrare glomerulară estimată (RFG_e) la momentul inițial, înaintea începerii tratamentului cu voclosporină, și evaluarea la fiecare două săptămâni în prima lună și la fiecare patru săptămâni ulterior.

Ajustările dozei sunt necesare pentru persoanele a căror RFG_e este confirmată ca fiind redusă (adică la două evaluări consecutive în decurs de 48 de ore) și sub 60 ml/min/1,73 m². Dacă RFG_e rămâne $\geq$ 60 ml/min/1,73 m², nu este necesară modificarea dozei (vezi Tabelul 1).

Tabelul 1: Ajustări recomandate ale dozei, în funcție de RFG_e

Scădere confirmată a RFG_e față de momentul inițial¹	Recomandare
scădere $\geq$ 30%	Încetați administrarea de voclosporină. Reluați tratamentul la recuperarea RFG _e la 7,9 mg (1 capsulă) de două ori pe zi și creșteți doza în funcție de toleranță, pe baza funcției renale.
reducere $>$ 20% și $<$ 30%	Reduceți doza de voclosporină cu 7,9 mg (1 capsulă) de două ori pe zi. Testați din nou în decurs de două săptămâni; dacă RFG _e nu s-a recuperat, reduceți doza cu încă 7,9 mg (1 capsulă) de două ori pe zi.
scădere $\leq$ 20%	Mentineți doza actuală și monitorizați.

¹ Dacă RFG_e rămâne $\geq$ 60 ml/min/1,73 m² nu este necesară nicio acțiune

Se recomandă ca pacienții care necesită o reducere a dozei să fie reevaluați în ceea ce privește recuperarea RFG_e, în decurs de două săptămâni. Pentru pacienții care au avut o scădere a dozei din cauza reducerii RFG_e, trebuie avută în vedere creșterea dozei cu 7,9 mg de două ori pe zi, pentru fiecare măsurătoare a RFG_e care este $\geq$ 80% față de valoarea inițială; nu trebuie depășită doza inițială.

Administrarea concomitentă cu inhibitori moderați ai CYP3A4

Atunci când Lupkynis este administrat concomitent cu inhibitori moderați ai citocromului P450 (CYP)3A4 (de exemplu, verapamil, fluconazol, diltiazem), doza zilnică trebuie redusă la 15,8 mg dimineața și 7,9 mg seara (vezi pct. 4.5).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată (clasa Child-Pugh A și respectiv B), doza inițială recomandată este de 15,8 mg de două ori pe zi. Efectul voclosporinei la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C) nu a fost evaluat, iar voclosporina nu se recomandă la această categorie de pacienți (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiență renală

Se recomandă monitorizarea atentă a funcției renale (vezi Tabelul 1 și pct. 4.4). Datele disponibile privind utilizarea Lupkynis la pacienții cu o valoare inițială a RFG_e cuprinsă între 30 și $<$ 45 ml/min/1,73 m² sunt limitate. Se recomandă utilizarea Lupkynis la acești pacienți numai dacă beneficiul depășește riscul și la o doză inițială de 23,7 mg de două ori pe zi.

Lupkynis nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală severă (RFG_e $<$ 30 ml/min/1,73 m²) și nu se recomandă la acești pacienți, cu excepția cazului în care beneficiul depășește riscul. Dacă se utilizează, doza inițială recomandată este de 15,8 mg de două ori pe zi (vezi pct. 5.2).

Vârstnici

Există date limitate privind NL la pacienții cu vârste $>$ 65 de ani și nu există date privind pacienții cu vârste $>$ 75 de ani. Lupkynis nu este recomandat la pacienții cu vârste $>$ 75 de ani (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Lupkynis la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 5 și 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date. Nu există nicio utilizare relevantă a Lupkynis la copiii cu vârste mai mici de 5 ani, în nefrita lupică.

Mod de administrare

Administrare orală.

Capsulele moi trebuie înghițite întregi și pot fi luate cu sau fără alimente.

Nu se recomandă administrarea Lupkynis împreună cu grepfrut sau suc de grepfrut (vezi pct. 4.5).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Administrarea concomitentă de voclosporină cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, ketoconazol, itraconazol, claritromicină) (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Limfoame și alte malignități

Imunosupresoarele cresc riscul de a dezvolta limfoame și alte malignități, în special ale pielii. Se recomandă ca pacienții să fie informați privind evitarea sau limitarea expunerii neprotejate la lumina solară și lumina UV.

Infecții grave

Imunosupresoarele, inclusiv voclosporina, pot crește riscul de a dezvolta infecții bacteriene, virale, fungice sau produse de protozoare, inclusiv infecții oportuniste, care pot fi grave sau letale (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru a depista eventuale infecții în timpul tratamentului cu voclosporină. Dacă apare o infecție, beneficiul continuării tratamentului cu voclosporină trebuie evaluat în raport cu riscul continuării administrării.

Toxicitate renală

La fel ca în cazul altor inhibitori ai calcineurinei, reacțiile adverse privind agravarea acută a funcției renale sau scăderea RFG-e au fost observate la pacienții tratați cu voclosporină. În primele patru săptămâni de tratament cu voclosporină, au fost observate scăderi hemodinamice ale RFG-e (vezi pct. 4.8). Acestea pot fi gestionate prin ajustarea dozelor. Se recomandă monitorizarea regulată a nivelurilor RFG-e (vezi pct. 4.2).

Aplazie eritrocitară pură

Au fost raportate cazuri de aplazie eritrocitară pură (AEP) la pacienții tratați cu un alt inhibitor al calcineurinei. Toți acești pacienți au prezentat factori de risc pentru AEP, cum ar fi infecție cu parvovirus B19, boală primară sau tratamente concomitente asociate cu AEP. Mecanismul producerii AEP din cauza inhibitorilor calcineurinei nu a fost clarificat. Dacă se diagnostichează AEP, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu Lupkynis.

Hiperkaliemie

Hiperkaliemia, care poate fi gravă și poate necesita tratament, a fost raportată în cazul utilizării inhibitorilor de calcineurină, inclusiv voclosporina (vezi pct. 4.8). Utilizarea concomitentă a medicamentelor asociate cu hiperkaliemie (de exemplu, diuretice care rețin potasiul, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), blocante ale receptorului angiotensinei (BRA)), pot crește riscul de hiperkaliemie. Se recomandă ca pacienții să fie monitorizați periodic în timpul tratamentului în ceea ce privește nivelurile serice ale potasiului.

Hipertensiune arterială

Voclosporina poate cauza sau agrava hipertensiunea arterială sistemică (vezi pct. 4.8). Tensiunea arterială trebuie monitorizată la fiecare două săptămâni în prima lună după începerea administrării voclosporinei și ulterior, conform indicațiilor clinice. În cazul unei tensiuni arteriale îngrijorătoare din punct de vedere clinic, trebuie urmate recomandările din Tabelul 2.

Tabelul 2: Recomandări pentru gestionarea tensiunii arteriale

Tensiunea arterială	Recomandare
Tensiune sistolică > 130 și ≤ 165 mmHg și Tensiune diastolică > 80 și ≤ 105 mmHg	Tratamentul antihipertensiv poate fi început/ajustat
Tensiune arterială $> 165/105$ mmHg, cu simptome de hipertensiune arterială	Încetați administrarea de voclosporină și începeți/ajustați tratamentul antihipertensiv

Prelungirea intervalului QT

Administrarea voclosporinei în asociere cu alte medicamente care prelungesc intervalul QTc, poate avea ca rezultat prelungirea semnificativă din punct de vedere clinic a intervalului QT. Anumite circumstanțe pot crește riscul apariției torsadei vârfurilor și/sau a morții subite, în asociere cu administrarea medicamentelor care prelungesc intervalul QTc, inclusiv bradicardie; hipokaliemie sau hipomagneziemie; administrarea concomitentă cu alte medicamente care prelungesc intervalul QTc; și prezența sindromului congenital de QT prelungit.

Neurotoxicitate

Pacienții cărora li se administrează terapii imunosupresoare, inclusiv voclosporină, se află la risc crescut de neurotoxicitate (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru a depista un eventual debut nou sau o agravare a simptomelor neurologice, inclusiv convulsii, tremor sau semne și simptome care sugerează sindromul encefalitei posterioare reversibile (SEPR) și trebuie avută în vedere reducerea sau întreruperea voclosporinei dacă acestea apar.

Insuficiență hepatică

Voclosporina nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C) și, prin urmare, nu se recomandă utilizarea la această categorie de pacienți.

Imunizare

Imunosupresoarele pot afecta răspunsul la vaccinare, iar vaccinarea în timpul tratamentului cu voclosporină poate fi mai puțin eficace. Utilizarea vaccinurilor vii atenuate trebuie evitată.

Utilizarea concomitentă cu alte medicamente

Administrarea concomitentă a voclosporinei cu inductori moderați sau puternici ai CYP3A4 nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Siguranța și eficacitatea voclosporinei nu au fost stabilite în asociere cu ciclofosamidă.

Excipienți

Etanol (alcool etilic)

Acest medicament conține 21,6 mg de alcool (etanol) per fiecare capsulă moale. Prin urmare, o doză de Lupkynis 23,7 mg conține etanol 64,8 mg. Cantitatea per doză de 23,7 mg din acest medicament este echivalentă cu mai puțin de 2 ml de bere sau 1 ml de vin. Cantitatea mică de alcool din acest medicament nu va determina vreun efect semnificativ.

Sorbitol

Acest medicament conține 28,7 mg sorbitol per fiecare capsulă moale. Efectul aditiv al administrării concomitente a medicamentelor conținând sorbitol (sau fructoză) și aportul alimentar de sorbitol (sau fructoză) trebuie luat în considerare. Conținutul de sorbitol din medicamentele cu administrare orală poate afecta biodisponibilitatea altor medicamente pentru administrare orală administrate concomitent.

Lecitină din soia (posibil reziduu din urma procesului de fabricare)

Acest medicament poate conține urme de lecitină din soia. Pacienții care au manifestat reacții anafilactice la soia sau alune nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Voclosporina este metabolizată de CYP3A4 și este un inhibitor al glicoproteinei P (gp P) și al polipeptidei de transport al anionilor organici (OATP)1B1 și OATP1B3.

Potențialul altor medicamente de a influența expunerea la voclosporină

Voclosporina este metabolizată de CYP3A4. Utilizarea concomitentă a medicamentelor sau remediilor pe bază de plante, cunoscute ca inhibitori sau inductori ai CYP3A4, pot afecta metabolizarea voclosporinei și, prin urmare, pot crește sau reduce nivelurile sanguine ale voclosporinei.

Inhibitori ai CYP3A4

Expunerea la voclosporină a fost de 18,6 ori mai mare în prezența inhibitorului puternic al CYP3A4, ketoconazol, comparativ cu voclosporina administrată în monoterapie. Administrarea concomitentă a voclosporinei cu inhibitori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, ketoconazol, itraconazol, claritromicină) este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Expunerea la voclosporină a fost de 2,71 ori mai mare în prezența inhibitorului moderat al CYP3A4, verapamil, comparativ cu voclosporina administrată în monoterapie. Reduceți doza la 15,8 mg dimineața și 7,9 mg seara atunci când voclosporina este administrată concomitent cu inhibitori moderați ai CYP3A4 (de exemplu, verapamil, fluconazol, eritromicină, diltiazem, grepfrut și suc de grepfrut, vezi pct. 4.2).

Inhibitorii slabi ai CYP3A4 pot crește expunerea la voclosporină, însă nu s-a efectuat niciun studiu *in vivo*. Nu este necesară nicio ajustare a dozei atunci când voclosporina este administrată concomitent cu inhibitori slabi ai CYP3A4, însă se recomandă monitorizarea suplimentară a RFG, atunci când se începe tratamentul cu un inhibitor slab al CYP3A4.

Inductori ai CYP3A4

Expunerea la voclosporină a fost cu 87% mai scăzută, iar concentrația maximă (C_{max}) a fost cu 68% mai scăzută în prezența inductorului puternic al CYP3A4, rifampicină (600 mg o dată pe zi, timp de 10 zile consecutive), comparativ cu voclosporina administrată în monoterapie. Administrarea concomitentă a mai multor doze de inductori moderați ai CYP3A4, se așteaptă, de asemenea, să aibă ca rezultat scăderi semnificative din punct de vedere clinic ale expunerii la voclosporină.

Nu se recomandă administrarea inductorilor puternici și moderați ai CYP3A4 (de exemplu, carbamazepină, fenobarbital, rifampicină, sunătoare, efavirenz) concomitent cu voclosporina (vezi pct. 4.4). Inductorii slabi ai CYP3A4 pot avea, de asemenea, ca rezultat scăderea expunerii și posibila scădere a efectului, însă relevanța clinică nu este cunoscută.

Potențialul voclosporinei de a afecta expunerea la alte medicamente

Substraturi ale gp P

Voclosporina este un inhibitor al glicoproteinei P (gp P). Administrarea concomitentă a voclosporinei cu multiple doze de digoxină, a crescut C_{max} și aria de sub curba concentrației plasmatice în timp (ASC) a digoxinei de 1,51 ori și, respectiv, 1,25 ori. Trebuie să se acționeze cu prudență în cazul

administrării concomitente a voclosporinei cu substraturi sensibile ale gp P, în special cu cele cu indice terapeutic îngust (de exemplu, digoxină, dabigatran etexilat, fexofenadină), când pacienții trebuie monitorizați cu atenție, așa cum este menționat în eticheta produsului respectiv.

Substraturi ale OATP1B1/OATP1B3

Voclosporina este un inhibitor al transportatorilor OATP1B1 și OATP1B3. Într-un studiu clinic, administrarea concomitentă a unei doze unice de simvastatină 40 mg cu voclosporină 23,7 mg de două ori pe zi a crescut valorile C_{max} și ASC ale metabolitului activ acid simvastatinic (un substrat sensibil al OATP1B1/OATP1B3) de 3,1 ori și, respectiv, de 1,8 ori. În același studiu, expunerea la medicamentul principal simvastatină (care este, de asemenea, un substrat al BCRP) nu a fost afectată în ceea ce privește ASC, în timp ce C_{max} a crescut de 1,6 ori, creștere care ar putea fi atribuită unei interacțiuni între BCRP intestinală și voclosporină. Pacienții trebuie monitorizați pentru a depista eventualele evenimente adverse, cum ar fi miopatia și rabdomioliza, atunci când substraturile OATP1B1/OATP1B3 (de exemplu, simvastatină, atorvastatină, pravastatină, rosuvastatină) sunt utilizate concomitent cu voclosporina.

Substraturi ale BCRP

Voclosporina inhibă proteina de rezistență în cancerul mamar (BCRP) *in vitro*. O inhibare relevantă din punct de vedere clinic a BCRP intestinală nu poate fi exclusă, însă voclosporina poate crește concentrația acestor substraturi *in vivo*. Monitorizați utilizarea substraturilor BCRP atunci când schimbările mici ale concentrației pot duce la toxicitate gravă (de exemplu, rosuvastatină), atunci când se utilizează concomitent cu voclosporina.

MMF

Administrarea concomitentă cu micofenolat mofetil (MMF) nu a avut niciun impact semnificativ din punct de vedere clinic asupra concentrațiilor sanguine de acid micofenolic (AMF).

Substraturi ale CYP3A4

Administrările multiple de voclosporină pe cale orală (0,4 mg/kg de două ori pe zi) nu au avut niciun efect relevant din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii substratului sensibil al CYP3A4, midazolam.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea voclosporinei la femeile gravide sunt inexistente sau limitate (mai puțin de 300 de rezultate obținute din sarcini). Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Lupkynis nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Alăptarea

Într-un studiu efectuat la 12 femei care alăptau, cea mai mare doză estimată de voclosporină ingerată de un sugar alimentat exclusiv prin alăptare a fost de 1,4% din doza maternă ajustată cu greutatea (vezi pct. 5.2). Nu se cunoaște efectul voclosporinei asupra nou-născuților/sugarilor.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu Lupkynis având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectele voclosporinei asupra fertilității umane. În studiile efectuate la animale, s-au observat modificări asociate voclosporinei la nivelul tractului reproducător masculin (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Lupkynis nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în cazul utilizării voclosporinei au fost scăderea RFGe (26,2%) și hipertensiunea arterială (19,1%).

Reacțiile adverse grave raportate cel mai frecvent în cazul utilizării voclosporinei au fost infecțiile (10,1%), leziunile renale acute (3%) și hipertensiunea arterială (1,9%).

În primele 4 săptămâni de tratament cu voclosporină, sunt preconizate frecvent scăderi hemodinamice ale RFGe, care se stabilizează ulterior, chiar dacă se continuă tratamentul (vezi pct. 4.4).

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse care au avut loc la pacienții cu NL cărora li s-a administrat doza recomandată de voclosporină, cu o durată mediană a tratamentului de 1 an, în cadrul a două studii clinice controlate cu placebo și/sau la utilizarea după punerea pe piață, sunt rezumate în Tabelul 3.

Toate reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de aparate, sisteme și organe (ASO) și frecvență: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ până la $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1\,000$ până la $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ până la $< 1/1\,000$), foarte rare ($< 1/10\,000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 3: Reacții adverse

Aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Cu frecvență necunoscută
Infecții și infestări	Infecție a tractului respirator superior ¹	Pneumonie Gripă Herpes zoster Gastroenterită Infecție a tractului urinar	
Tulburări hematologice și limfatice	Anemie		
Tulburări ale sistemului imunitar			Hipersensibilitate
Tulburări metabolice și de nutriție		Hiperkaliemie Apetit alimentar scăzut	
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee	Convulsii Tremor	
Tulburări vasculare	Hipertensiune arterială ²		
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Tuse		
Tulburări gastro-intestinale	Diaree Durere abdominală ³	Greață Hiperplazie gingivală ⁴ Dispepsie Ulceratie bucală	

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		Alopecie Hipertricoză ⁵	
Tulburări renale și ale căilor urinare	Scăderea ratei de filtrare glomerulară ^{6,7}	Boală renală acută ⁶ Leziuni renale acute ⁶	

¹ Include următorii termeni preferați (TP): infecție virală a tractului respirator superior și infecție bacteriană a tractului respirator superior

² Include următorii TP: tensiune arterială crescută, tensiune arterială diastolică crescută, hipertensiune arterială diastolică

³ Include următorii TP: durere la nivelul abdomenului superior, disconfort abdominal

⁴ Include următorii TP: gingivită, sângerare gingivală, hipertrofie gingivală, umflare gingivală

⁵ Include următorii TP: hipertricoză, hirsutism

⁶ Include TP de insuficiență renală

⁷ Include TP de creatinină sanguină crescută

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Infecții

Incidența generală a infecțiilor a fost de 62,2% în grupul de tratament cu voclosporină și de 54,9% în grupul cu placebo. Infecțiile care au avut loc la cel puțin 5% dintre pacienții cărora li s-a administrat voclosporină și cu cel puțin 1% mai frecvent decât la pacienții cărora li s-a administrat placebo au fost infecția tractului urinar, infecția virală a tractului respirator superior, herpesul zoster și gastroenterita. Infecțiile grave au avut loc la 10,1% dintre pacienții cu voclosporină și la 10,2% dintre pacienții cu placebo; cele mai frecvente au fost pneumonia (voclosporină 4,1%, placebo 3,8%), gastroenterita (voclosporină 1,5%, placebo 0,4%) și infecția tractului urinar (voclosporină 1,1%, placebo 0,4%). Infecțiile oportuniste grave au avut loc la 1,1% dintre pacienții tratați cu voclosporină și la 0,8% dintre pacienții tratați cu placebo. Infecțiile letale au avut loc la 0,7% dintre pacienții cărora li s-a administrat voclosporină și la 0,8% dintre pacienții cărora li s-a administrat placebo (vezi pct. 4.4).

Toxicitate renală

Reacțiile adverse care sugerează toxicitate renală și care au avut loc cu o frecvență cu $\geq 1\%$ mai mare în cazul voclosporinei, comparativ cu placebo, au fost RFGc scăzută (26,2% față de 9,4%), insuficiență renală (5,6% față de 2,6%), leziune renală acută (3,4% față de 0,8%) și hiperkaliemie (1,9% față de 0,8%). Reacțiile adverse grave au fost raportate la 5,2% dintre pacienții tratați cu voclosporină și la 3,4% dintre pacienții cu placebo.

Cele mai frecvente reacții adverse care au dus la modificarea dozei (reducerea dozei sau întreruperea temporară) au fost RFGc scăzută (voclosporină 23,6%, placebo 6,8%), insuficiență renală (voclosporină 3,0%, placebo 0,8%) și leziune renală acută (voclosporină 0,7%, placebo 0). Cele mai frecvente reacții adverse care au dus la întreruperea definitivă a medicamentului au fost scăderea RFGc (voclosporină 3,7%, placebo 1,9%) și insuficiență renală (voclosporină 1,9%, placebo 1,5%). După o scădere a RFGc, timpul median până la recuperare a fost de 49 de zile pentru pacienții tratați cu voclosporină cu o scădere a RFGc $\geq 20\%$. În mod similar, pentru pacienții cu o scădere a RFGc $\geq 30\%$, timpul median până la recuperare a fost de 102 zile în cazul tratamentului cu voclosporină.

Hipertensiune arterială

Hipertensiunea arterială a fost raportată la 19,1% dintre pacienții tratați cu voclosporină și la 8,6% dintre pacienții tratați cu placebo. Incidența hipertensiunii arteriale a fost cea mai mare în primele 4 săptămâni de tratament cu voclosporină și a scăzut ulterior. Hipertensiunea arterială a fost severă la 1,1% dintre pacienții tratați cu voclosporină și la 0,8% dintre pacienții tratați cu placebo. Hipertensiunea arterială gravă a avut loc la 1,9% dintre pacienții tratați cu voclosporină și la 0,4% dintre pacienții tratați cu placebo.

Expunere de lungă durată (până la 36 luni)

Tiparul reacțiilor adverse în cazul continuării tratamentului (între 12 și 36 de luni) a fost consecvent cu cel observat în primul an de tratament; cu toate acestea, incidența majorității evenimentelor a fost mai

scăzută în anii ulteriori. Incidența generală a infecțiilor a fost de 49,1% în grupul de tratament cu voclosporină și de 43,0% în grupul cu placebo. Infecțiile care au avut loc la cel puțin 5% dintre pacienții cărora li s-a administrat voclosporină și cu cel puțin 1% mai frecvent decât la pacienții cărora li s-a administrat placebo au fost infecția tractului urinar, infecția tractului respirator superior, infecția virală a tractului respirator superior și gastroenterita. Infecțiile grave au avut loc la 6,9% dintre pacienții cu voclosporină și la 8,0% dintre pacienții cu placebo; cele mai frecvente au fost infecția cu coronavirus (voclosporină 1,7%, placebo 5,0%) și pneumonia virală (voclosporină 1,7%, placebo 0%). Reacțiile adverse care sugerează toxicitate renală și care au avut loc cu o frecvență mai mare în cazul voclosporinei, comparativ cu placebo, au fost RFG scăzută (10,3% față de 5,0%) și insuficiență renală (3,4% față de 2,0%). Hipertensiunea arterială a fost raportată la 8,6% dintre pacienții tratați cu voclosporină și la 7,0% dintre pacienții tratați cu placebo.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Au fost raportate cazuri de supradozaj accidental cu voclosporină; simptomele au inclus tremor și tahicardie. În cadrul unui studiu privind interacțiunile, la voluntari sănătoși, administrarea concomitentă de ketoconazol și voclosporină a avut ca rezultat o creștere de 18,6 ori a expunerii la voclosporină și s-au observat creșteri ale creatininei serice, scăderi ale magneziului seric și creșteri ale tensiunii arteriale. Simptomele supradozajului în cazul altor inhibitori ai calcineurinei (însă care nu au fost observate la voclosporină) includ cefalee, greață și vărsături, infecții, urticarie, letargie, modificări ale nivelurilor de electroliți, creșteri ale azotului ureic sanguin și ale alanin aminotransferazei.

Nu este disponibil niciun antidot specific voclosporinei. Dacă are loc supradozajul, trebuie implementate măsuri de susținere generale și tratament simptomatic, inclusiv încetarea temporară a tratamentului cu voclosporină și evaluarea nivelurilor de azot ureic sanguin, creatinină serice, RFG și alanin aminotransferază.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Imunosupresoare, inhibitori ai calcineurinei, codul ATC: L04AD03

Mecanism de acțiune

Voclosporina este un imunosupresor inhibitor al calcineurinei, care inhibă calcineurina într-o manieră dependentă de doză, până la o doză maximă de 1,0 mg/kg. Activarea limfocitelor implică o creștere a concentrațiilor calciului intracelular. Calcineurina este o fosfatază dependentă de calciu/calmodulină, a cărei activitate este necesară pentru inducerea producției și proliferării de limfokine de tip celule T. Activitatea imunosupresoare are ca rezultat inhibarea proliferării limfocitare, producția de citokine de tip celule T și expresia activării antigenelor de suprafață ale celulelor T.

Efecte farmacodinamice

Electrofiziologie cardiacă

Într-un studiu randomizat, controlat activ (moxifloxacină 400 mg) și cu placebo, cu doză unică, cu design paralel, efectul prelungirii intervalului QT dependent de doză a fost detectat în cazul voclosporinei administrată în intervalul de doze cuprins între 0,5 mg/kg și 4,5 mg/kg (până la de 9 ori expunerea terapeutică). Efectul de prelungire a intervalului QT dependent de doză a fost observat cu

un interval de timp până la creșterea maximă a intervalului QTc cuprins între 4 și 6 ore după expunere, în cadrul mai multor niveluri de doze. Modificările medii maxime ajustate cu placebo ale QTcF față de momentul inițial, după administrarea de voclosporină 0,5 mg/kg, 1,5 mg/kg, 3,0 mg/kg și 4,5 mg/kg au fost 6,4 msec, 17,5 msec, 25,7 msec și, respectiv, 34,6 msec.

Într-un studiu separat, randomizat, controlat cu placebo, încrucișat, la 31 de subiecți sănătoși, s-a observat absența creșterilor medii mari (adică > 20 msec), după 7 zile de tratament cu voclosporină în doze de 0,3 mg/kg, 0,5 mg/kg și 1,5 mg/kg de două ori pe zi (de aproximativ 6 ori expunerea terapeutică). Mecanismul efectului de prelungire a intervalului QT, așa cum este observat în studiile cu doză unică și cu doze multiple, este necunoscut.

Pe baza datelor obținute de la pacienții cu NL cărora li s-a administrat voclosporină 23,7 mg sau 39,5 mg de două ori pe zi, o analiză de regresie a modificării intervalului QTcF față de valoarea inițială, a indicat o pantă negativă minimă (-0,065344 msec/ng/ml), care nu este diferită din punct de vedere statistic de panta 0 ($p = 0,1042$).

Eficacitate și siguranță clinică

Siguranța și eficacitatea voclosporinei au fost investigate în două studii clinice controlate cu placebo (AURORA 1 și AURA-LV), la pacienți cu NL clasa III sau IV (de sine-stătătoare sau în asociere cu clasa V) sau clasa V pură. Tuturor pacienților li s-a administrat terapie de fond cu MMF (2 g/zi) și corticosteroizi (până la un total de 1 g de metilprednisolon intravenos (i.v.), în zilele 1 și 2, urmate de o doză inițială de corticosteroizi pe cale orală de 25 mg/zi (sau 20 mg/zi dacă greutatea corporală era < 45 kg), redusă treptat la 2,5 mg/zi până în săptămâna 16.

Pacienții care au finalizat studiul AURORA 1 au putut continua într-un studiu de continuare cu durată de 2 ani (AURORA 2).

Studiul de fază 3 AURORA 1

Studiul AURORA 1 a fost un studiu de fază 3, prospectiv, randomizat, în regim dublu orb, care a comparat voclosporina 23,7 mg (corespondentul dozei de 0,37 mg/kg) de două ori pe zi ($n = 179$) și placebo ($n = 178$), în cadrul unei perioade de tratament cu durată de 52 de săptămâni. Caracteristicile demografice ale pacienților din studiu au fost echilibrate în cadrul celor două brațe de tratament. Vârsta medie a fost de 33 de ani (interval cuprins între 18 ani și 72 de ani), iar majoritatea pacienților au fost de sex feminin (87,7%), dintre care 81,8% se aflau la vârsta fertilă.

Majoritatea pacienților au fost caucazieni (36,1%) sau asiatici (30,5%) și aproximativ o treime din populația de studiu a fost hispanică sau latino. Greutatea medie a fost de 66,5 kg (interval cuprins între 36 kg și 142 kg). Timpul median până la diagnosticul de lupus eritematos sistemic (LES) a fost de 5,0 ani, iar timpul median până la diagnosticul de NL a fost de 2,0 ani.

Înainte de a intra în studiul AURORA 1, majoritatea pacienților (98%) au primit tratament pentru NL în antecedente, aproximativ 55% dintre pacienți luând MMF la selecție. Proporția de pacienți cu NL neexpuși anterior la tratament a fost foarte scăzută (2%).

Mai mulți pacienți din brațul de tratament cu voclosporină au atins criteriul final de evaluare primar de răspuns renal, comparativ cu placebo (Tabelul 4).

Tabelul 4: AURORA 1 – Rezumatul criteriilor finale cheie de evaluare a eficacității

	Voclosporină (n = 179) n (%)	Placebo (n = 178) n (%)	Risc relativ față de placebo (ÎI 95%)	Valoarea p
Răspuns renal în săptămâna 52	73 (40,8)	40 (22,5)	2,65 (1,64, 4,27)	< 0,001
Răspuns renal în săptămâna 24	58 (32,4)	35 (19,7)	2,23 (1,34, 3,72)	= 0,002

	Voclosporină (n = 179) n (%)	Placebo (n = 178) n (%)	Risc relativ față de placebo (ÎI 95%)	Valoarea p
Răspuns renal parțial* în săptămâna 24	126 (70,4)	89 (50,0)	2,43 (1,56, 3,79)	< 0,001
Răspuns renal parțial* în săptămâna 52	125 (69,8)	92 (51,7)	2,26 (1,45, 3,51)	< 0,001

* Răspuns renal parțial definit ca reducere cu 50% a RPCU.

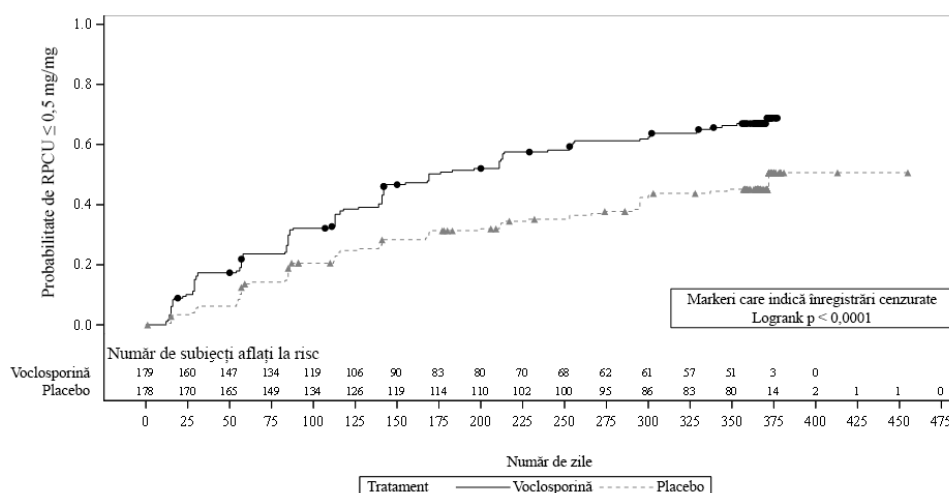
Note: ÎI = interval de încredere; RPCU = raport proteine-creatinină în urină

Proporția totală de pacienți care au atins fiecare dintre componentele evaluate pentru criteriul final de evaluare primar la 52 de săptămâni în brațul de tratament cu voclosporină, comparativ cu placebo, a fost:

- raport proteine-creatinină în urină (RPCU) $\leq 0,5$ mg/mg: 45,3% față de 23,0%
- cu funcție renală normală, stabilă (definită ca RFG ≥ 60 ml/min/1,73 m² sau nicio scădere confirmată $> 20\%$ a RFG față de momentul inițial): 82,1% față de 75,8%
- în prezența steroizilor administrați în mod susținut și în doză scăzută (nu mai mult de 10 mg pentru ≥ 3 zile consecutive sau pentru ≥ 7 zile în total în săptămânile 44 până la 52): 87,2% față de 85,4%
- și nu li s-a administrat medicație de salvare pentru NL: 91,1% față de 86,5%

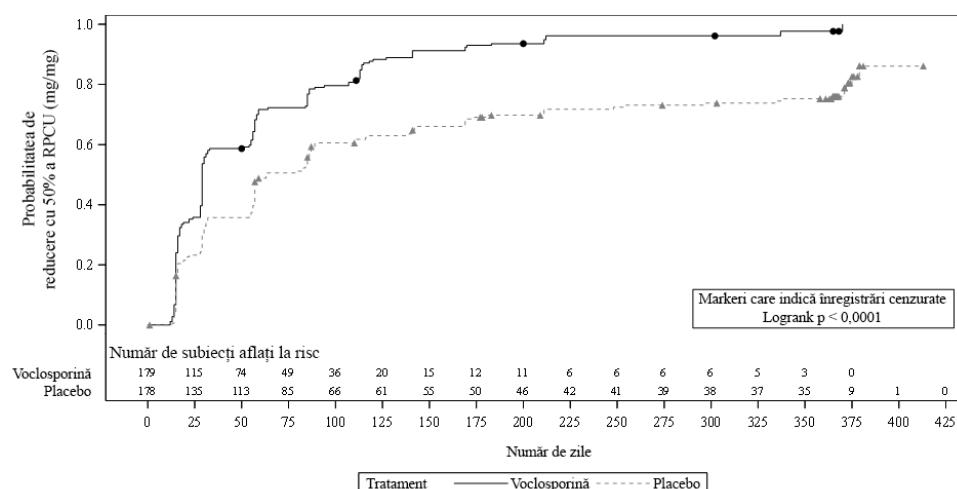
Mai mulți pacienți din brațul de tratament cu voclosporină au atins RPCU $\leq 0,5$ mg/mg față de placebo (64,8% față de 43,8%), iar timpul până la RPCU $\leq 0,5$ mg/mg a fost semnificativ mai scurt pentru tratamentul cu voclosporină (timp median: 169 de zile față de 372 de zile pentru tratamentul cu placebo; risc relativ (RR) 2,02; ÎI 95%: 1,51, 2,70; $p < 0,001$).

Figura 1: Curba Kaplan-Meier a timpului (zile) până la RPCU $\leq 0,5$ mg/mg



Timpul necesar pentru a atinge o reducere cu 50% a RPCU a fost semnificativ mai scurt pentru brațul de tratament cu voclosporină, comparativ cu brațul placebo (RR 2,05; ÎI 95%: 1,62, 2,60; $p < 0,001$). Timpul median până la reducerea cu 50% a RPCU a fost de 29 de zile pentru voclosporină față de 63 de zile pentru placebo (Figura 2).

Figura 2: Curba Kaplan-Meier a timpului (zile) până la reducerea cu 50% a RPCU față de momentul inițial



Peste 80% dintre pacienții din studiul AURORA 1 au atins o reducere a dozei de corticosteroid oral până la $\leq 2,5$ mg/zi în săptămâna 24, iar această doză a fost menținută de peste 75% dintre pacienți în săptămâna 52.

Studiul de fază 3 AURORA 2

Studiul AURORA 2 a fost un studiu de continuare pentru a evalua siguranța și eficacitatea pe termen lung ale voclosporinei la pacienții care au finalizat tratamentul în studiul AURORA 1. Pacienții au rămas cu același tratament și aceeași doză de voclosporină ($n = 116$) sau placebo ($n = 100$) ca la finalul studiului AURORA 1 și au continuat tratamentul timp de până la încă 2 ani suplimentari. Peste 85% dintre pacienți au finalizat studiul (voclosporină: 87,1%, placebo 85,0%); 79,3% dintre pacienții cu voclosporină și 73% dintre pacienții cu placebo erau încă pe tratamentul de studiu la finalul studiului.

Proporția de pacienți cu răspuns renal în luna 36 a fost de 33% (59/179) în grupul cu voclosporină și de 22% (39/178) în grupul cu placebo (ITT, AURORA 1), respectiv de 51% (59/116) în grupul cu voclosporină și 39% (39/100) în grupul cu placebo (ITT, AURORA 2).

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu Lupkynis la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în NL (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

După administrarea orală (voclosporină 23,7 mg de două ori pe zi), timpul median până la atingerea concentrațiilor maxime (C_{max}) în sângele integral este de 1,5 ore (interval: 0,75 ore până la 2 ore). În cazul unei scheme de administrare de două ori pe zi, starea de echilibru a voclosporinei este obținută după 6 zile, iar voclosporina se acumulează aproximativ de 2 ori în raport cu o singură doză. În starea de echilibru, C_{max} medie în sângele integral și valorile minime pre-dozare pentru voclosporină au fost de 120 ng/ml (CV 32%) și, respectiv, 15,0 ng/ml (CV 49%). Datele *in vitro* care investighează dacă voclosporina este un substrat al transportorilor de eflux gp P sau BCRP sunt neconcludente, însă nu se preconizează efecte relevante din punct de vedere clinic ale inhibitorilor gp P/BCRP.

Administrarea concomitentă a voclosporinei cu alimente a scăzut atât rata, cât și amplitudinea absorbției. C_{max} și ASC ale voclosporinei au fost reduse cu 53% și 25% atunci când aceasta a fost administrată

împreună cu alimente cu conținut ridicat de grăsimi și cu 29% și 15% atunci când aceasta a fost administrată împreună cu alimente cu conținut scăzut de grăsimi. Aceste schimbări nu au fost considerate relevante din punct de vedere clinic. Prin urmare, voclosporina poate fi administrată cu sau fără alimente.

Distributie

Voclosporina se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 97%. Voclosporina difuzează extins în eritrocite, iar distribuția între sângele integral și plasmă este dependentă de concentrație și temperatură. O analiză farmacocinetică populațională la pacienți a avut ca rezultat un volum aparent de distribuție (V_{ss}/F) de 2 154 l.

Metabolizare

Voclosporina este metabolizată extins, predominant de CYP3A4, pentru a forma metaboliți oxidativi. Voclosporina este componenta circulantă majoră după o singură doză de [14 C]-voclosporină. Un metabolit major a fost observat în sângele integral uman și a reprezentat 16,7% din expunerea totală. Nu se preconizează ca metabolitul major să contribuie la activitatea farmacologică a voclosporinei, deoarece s-a raportat ca fiind de aproximativ 8 ori mai puțin potent, în cadrul unui studiu privind proliferarea limfocitară, și are o expunere mai scăzută decât voclosporina.

Eliminare

Eliminarea medie aparentă la starea de echilibru (CL_{ss}/F) după administrarea de voclosporină 23,7 mg de două ori pe zi este de 63,6 l/oră (CV 37,5%). Timpul de înjumătățire terminal mediu ($t_{1/2}$) la starea de echilibru este de aproximativ 30 de ore (interval: 24,9 de ore până la 36,5 de ore).

După o singură administrare pe cale orală de 70 mg [14 C]-voclosporină, 94,8% din radioactivitate a fost recuperată în decurs de 168 de ore după dozare: 92,7% a fost recuperată în materiile fecale (inclusiv 5% sub formă de voclosporină nemodificată) și 2,1% a fost recuperată în urină (inclusiv 0,25% sub formă de voclosporină nemodificată).

Liniaritate/Non-liniaritate

La voluntarii sănătoși, s-a observat o non-liniaritate între doză și expunere, la capătul inferior al intervalului de doze studiat (0,25 mg/kg până la 1,5 mg/kg de două ori pe zi), ceea ce a avut un efect relativ minor asupra farmacocineticii. Factorul doză-proporționalitate a fost întotdeauna mai mic de 1,5. Această non-liniaritate nu a fost detectată peste intervalul de dozare studiat la pacienții cu NL.

Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

În studiile clinice, funcția renală a fost monitorizată prin RFGe, iar dozele au fost ajustate pe baza unui protocol de ajustare a dozelor definit în prealabil. Pacienții cu NL înrolați au avut o RFGe la momentul inițial > 45 ml/min/1,73 m². Ajustările dozelor trebuie să respecte recomandările menționate în Tabelul 1.

Un studiu dedicat insuficienței renale a demonstrat că, după o singură doză și după mai multe doze de voclosporină, C_{max} și ASC au fost similare la voluntarii cu insuficiență renală ușoară (clearance de creatinină (CL_{Cr}) cuprins între 60 ml/min și 89 ml/min conform estimării Cockcroft-Gault) și moderată (CL_{Cr} cuprins între 30 ml/min și 59 ml/min), comparativ cu voluntarii cu funcție renală normală ($CL_{Cr} \geq 90$ ml/min). După o singură doză de voclosporină la voluntarii cu insuficiență renală severă ($CL_{Cr} < 30$ ml/min), C_{max} și ASC au crescut de 1,5 ori și, respectiv, de 1,7 ori. Efectul bolii renale în stadiu terminal (BRST) cu sau fără dializă asupra farmacocineticii voclosporinei este necunoscut (vezi pct. 4.2).

Insuficiență hepatică

Un studiu dedicat insuficienței hepatice a comparat expunerea sistemică a voclosporinei la pacienți cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată (Child-Pugh A și, respectiv, B) cu subiecții de control sănătoși, cu funcție hepatică normală. La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară și moderată, $C_{\max}$ și ASC_{0-48} ale voclosporinei au crescut de 1,5 ori și, respectiv, de aproximativ 2 ori (vezi pct. 4.2). Voclosporina nu a fost evaluată la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C), iar utilizarea la acești pacienți nu este recomandată (vezi pct. 4.4).

Vârstă, sex, rasă și greutate corporală

O analiză farmacocinetică populațională care a evaluat efectele vârstei, sexului și greutății corporale, nu a sugerat niciun impact semnificativ din punct de vedere clinic a acestor covariații asupra expunerilor la voclosporină.

Alăptarea

În urma administrării unei doze unice de 23,7 mg de voclosporină la voluntarele care alăptau (vezi pct. 4.6), s-a excretat în laptele matern o cantitate medie de 0,00472 mg de voclosporină în decurs de 48 ore, din care 80% fiind excretată în decurs de 12 ore. Datele au arătat că raportul de expunere la voclosporină a laptelui față de sângele matern s-a situat în intervalul 0,42-0,95. Pentru un aport de lapte matern de 200 ml/kg greutate corporală / zi, cea mai mare doză relativă la sugar a fost de 1,4% din doza maternă ajustată cu greutatea.

5.3 Date preclinice de siguranță

Reacțiile adverse neobservate în studiile clinice, dar semnalate la animale la valori de expunere similare cu cele clinice și cu posibilă relevanță pentru utilizarea clinică, au fost următoarele:

Studiile cu doze repetate la animale au indicat constatări neurohistologice de glioză și infiltrate perivasculare la nivelul creierului și coloanei vertebrale la șobolani, însă nu și la câini sau maimuțe. Aceste constatări nu au fost observate la doze de aproximativ 0,3 ori mai mari decât doza maximă recomandată la om (DMRO) de voclosporină 23,7 mg de două ori pe zi, pe baza expunerii la medicament (ASC).

În cadrul unui studiu toxicologic al administrării pe cale orală, cu durata de 39 de săptămâni, la maimuțe din specia cynomolgus, limfoamele maligne au avut loc la o doză de 150 mg/kg/zi (de aproximativ 4 ori și 7 ori peste DMRO, pe baza expunerii la medicament (ASC), la animalele masculi și, respectiv, femele). La această doză, maimuțele au manifestat niveluri ridicate de imunosupresie, așa cum este indicat de nivelurile maxime ale inhibării calcineurinei ($E_{\max}$) mai mari de 80%. Nivelul fără efecte adverse observate (NOAEL) pentru această constatare a fost de 75 mg/kg/zi (aproximativ de 4 ori DMRO, pe baza expunerii la medicament (ASC), la animalele masculi și femele).

Nu au fost observate efecte mutagene sau genotoxice ale voclosporinei în studiile convenționale privind genotoxicitatea.

Într-un studiu privind carcinogenitatea la șoareci, cu durata de 2 ani, cu voclosporină administrată pe cale orală, s-a observat o incidență crescută a limfomului malign la cea mai mare doză testată (30 mg/kg/zi; de aproximativ 7,5 ori DMRO pe baza expunerii la medicament (ASC)). Rezultatul este considerat ca fiind secundar supresiei imune asociate voclosporinei. NOAEL a fost de 10 mg/kg/zi (de aproximativ 1 dată DMRO, pe baza expunerii la medicament (ASC)).

Într-un studiu privind fertilitatea la șobolani, cu un amestec 50:50 de voclosporină și cis-izomerul său, s-au observat scăderi ale greutății organelor reproducătoare masculine, inclusiv epididimul caudat, epididimul, veziculele seminale, prostata și testiculele, la o doză de 25 mg/kg/zi. NOAEL pentru aceste constatări a fost de 10 mg/kg/zi (aproximativ de 5 ori DMRO, pe baza expunerii la medicament (ASC)). Parametrii împerecherii și fertilității, motilitatea, numărul și densitatea spermatozoidelor, numărul stadiilor estrale pentru 14 zile și parametrii cezarienei nu au fost afectați. De asemenea, s-au observat scăderi ale greutății prostatei și testiculelor, în studii privind toxicitatea la doze repetate, cu durata de 13 săptămâni și 26 de săptămâni, cu amestec oral de 50:50 de voclosporină și cis-izomerul

său, la doze de 25 mg/kg/zi și 10 mg/kg/zi sau de 18 ori și 7 ori DMRO, pe baza expunerii la medicament (ASC). NOAEL pentru aceste efecte în studiul cu doze repetate cu durată de 26 de săptămâni a fost de 2,5 mg/kg/zi (de aproximativ 1 dată DMRO, pe baza expunerii la medicament (ASC)).

S-au desfășurat studii privind dezvoltarea embriofetală, cu amestecul 50:50 de voclosporină și cis-izomerul său, atât la șobolani, cât și la iepuri, și cu voclosporină la iepuri. Toxicitatea embriofetală a fost observată numai la doze care au fost asociate cu toxicitatea maternă (la doze de aproximativ 15 ori și 1 dată DMRO, pe baza expunerii la medicament (ASC), la șoareci și, respectiv, iepuri). Efectele materne au inclus schimbări ale greutateii corporale și/sau glande mamare inflamate, în timp ce efectele fetale au constat în reducerea ușoară a greutateii corporale și variații legate de dezvoltarea scheletică. Nu s-au observat efecte malformative în studii. Valorile NOAEL au fost de 10 mg/kg/zi la șobolani și de 1 mg/kg/zi la iepuri (de aproximativ 7 ori și de 0,01 ori DMRO, pe baza expunerii la medicament (ASC), pentru șobolani și, respectiv, iepuri).

Într-un studiu privind dezvoltarea pre- și post-natală la șobolani, toxicitatea maternă a amestecului de 50:50 de voclosporină și cis-izomerul său, la o doză de 25 mg/kg/zi (de aproximativ 17 ori DMRO, pe baza expunerii la medicament (ASC)), a amânat partiurița (distocie), ceea ce a avut ca rezultat reducerea numărului mediu de pui născuți și pui supraviețuitori per naștere. Această doză a fost asociată cu toxicitate maternă, pe baza reducerii creșterii ponderale. Nu s-au observat efecte adverse asupra femelelor sau puilor lor, la doze de aproximativ 3 ori DMRO și mai scăzute (pe baza expunerii la medicament (ASC) cu o doză NOAEL orală maternă de 10 mg/kg/zi). Nu au existat efecte asupra dezvoltării comportamentale și fizice sau asupra performanței de reproducere a puilor masculi sau femele. Doza fără efect asupra nașterii și supraviețuirii puilor a fost de 10 mg/kg/zi.

Radioactivitatea derivată din medicament a fost distribuită rapid în lapte, după administrarea orală de [¹⁴C]-voclosporină la șobolani care alăptau. Atunci când un medicament este prezent în laptele animal, este probabil ca acesta să fie prezent și în laptele uman.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Etanol (alcool etilic)
Vitamina E (E307) polietilenglicol succinat (tocofersolan)
Polisorbat 40
Trigliceride cu lanț mediu

Învelișul capsulei

Gelatină
Sorbitol
Glicerină
Apă purificată
Dioxid de titan (E171)
Oxid roșu de fer (E172)
Oxid galben de fer (E172)

Adjuvanți tehnologici

Lecitină din soia

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra în blisterul original, pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Capsulele moi sunt disponibile în blistere de aluminiu formate la rece, materiale laminate pentru spată și capac, care sunt sigilate termic împreună. Fiecare blister conține 18 capsule moi. O cutie conține 180 sau 576 de capsule moi.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1678/001 (180 de capsule moi)
EU/1/22/1678/002 (576 de capsule moi)

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 15 septembrie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Lupkynis 7,9 mg capsule moi
voclosporină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE

Fiecare capsulă moale conține voclosporină 7,9 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține alcool (etanol), sorbitol și poate conține urme de lecitină din soia.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Capsulă moale
180 de capsule moi
576 de capsule moi

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Administrare orală.
Înghițiți capsulele moi întregi.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra în blisterul original, pentru a fi protejat de umiditate.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/22/1678/001 (180 de capsule moi)
EU/1/22/1678/002 (576 de capsule moi)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

lupkynis 7,9 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE TERMOSUDATĂ

BLISTER

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Lupkynis 7,9 mg capsulă
voclosporinum

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Otsuka

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Lupkynis 7,9 mg capsule moi voclosporină (*voclosporinum*)

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Lupkynis și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Lupkynis
3. Cum să luați Lupkynis
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Lupkynis
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Lupkynis și pentru ce se utilizează

Lupkynis conține substanța activă voclosporină. Aceasta este utilizată pentru tratamentul adulților cu vârste începând cu 18 ani, cu nefrită lupică (inflamația rinichiului cauzată de lupus).

Substanța activă din Lupkynis face parte din grupul de medicamente cunoscute ca inhibitori ai calcineurinei și poate fi utilizat pentru a controla răspunsul imunitar al organismului (imunosupresoare). În lupus, sistemul imunitar (apărarea naturală a organismului) atacă din greșeală părți ale corpului dumneavoastră, inclusiv rinichii (nefrită lupică). Prin reducerea răspunsului sistemului imunitar, medicamentul reduce inflamația rinichilor dumneavoastră și ameliorează simptomele precum umflarea picioarelor, gleznelor sau tălpilor, tensiune arterială crescută, oboseală, și îmbunătățește funcția rinichilor.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Lupkynis

Nu luați Lupkynis

- dacă sunteți alergic la voclosporină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă luați alte medicamente, cum sunt comprimatele de ketoconazol (utilizat pentru tratamentul sindromului Cushing, atunci când organismul produce cortizol în exces), itraconazol sau claritromicină (utilizate pentru a trata anumite infecții fungice și bacteriene).

Atenționări și precauții

Înainte să luați Lupkynis, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă oricare dintre situațiile următoare este valabilă pentru dumneavoastră:

- dacă boala dumneavoastră renală se agravează, este posibil să fie nevoie ca doza de medicament să fie redusă. Medicul dumneavoastră va verifica în mod periodic cât de bine funcționează rinichii dumneavoastră.

- dacă prezentați factori de risc pentru aplazie eritrocitară pură (AEP) – o tulburare rară, în care măduva osoasă nu mai produce suficiente globule roșii sanguine. Acești factori de risc sunt reprezentați de o infecție anterioară cu parvovirus B19 sau alte tratamente efectuate în trecut care pot cauza AEP.
- dacă suferiți de tensiune arterială crescută sau dezvoltați tensiune arterială crescută. Medicul dumneavoastră vă va verifica tensiunea arterială la fiecare două săptămâni în prima lună și apoi în mod regulat. Acesta vă poate prescrie un medicament pentru a vă scădea tensiunea arterială sau vă poate spune să nu mai luați acest medicament.
- Acest medicament poate crește riscul de afecțiuni ale sistemului nervos, cum sunt durerea de cap, tremurături, modificări ale vederii, convulsii, confuzie sau slăbiciunea unuia sau mai multor membre. Dacă manifestați oricare dintre aceste noi simptome sau agravarea simptomelor existente, medicul dumneavoastră poate avea în vedere încetarea sau scăderea dozei din acest medicament (vezi pct. 4).
- dacă planificați să efectuați o vaccinare sau ați efectuat o vaccinare în decursul ultimelor 30 de zile. Acest medicament poate afecta răspunsul la vaccinare, iar vaccinarea în timpul tratamentului cu acest medicament poate fi mai puțin eficace.
- dacă ați manifestat în trecut reacții alergice bruște care v-au pus viața în pericol (reacții anafilactice) la soia sau alune, nu luați acest medicament.

Acest medicament poate crește valorile potasiului din sânge, ceea ce poate fi grav și poate necesita tratament. Medicul dumneavoastră vă va evalua valorile potasiului periodic, în timpul tratamentului.

Acest medicament nu a fost studiat la pacienții cu probleme severe ale ficatului și, prin urmare, nu este recomandat la acești pacienți.

Acest medicament poate influența activitatea electrică a inimii (prelungirea intervalului QT). Acest lucru poate avea ca rezultat tulburări grave de ritm cardiac. Simptomele precoce sunt amețelile și leșinul.

Lumină solară și lumină UV

Acest medicament poate crește riscul de a dezvolta anumite tipuri de cancer, în special ale pielii. Trebuie să evitați sau să limitați expunerea la lumina solară sau lumina UV, folosind articole vestimentare de protecție adecvate și aplicând frecvent cremă cu factor de protecție UV crescut.

Infecții

Acest medicament poate crește riscul de a dezvolta infecții, dintre care unele pot fi grave sau chiar letale. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă manifestați semne de infecție, cum sunt febra, frisoanele sau durerea în gât. Medicul dumneavoastră va decide dacă trebuie să încetați administrarea acestui medicament (vezi pct. 4).

Copii și adolescenți

Nu luați acest medicament dacă aveți vârsta mai mică de 18 ani, deoarece nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

Vârstnici

Acest medicament nu este recomandat dacă aveți peste 75 de ani, deoarece nu a fost studiat la această grupă de vârstă.

Lupkynis împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Îndeosebi, spuneți medicului dumneavoastră dacă luați:

- Medicamente utilizate pentru a trata infecțiile fungice, precum itraconazol și fluconazol.
- Medicamente utilizate pentru a trata sindromul Cushing (atunci când organismul produce cortizol în exces), cum sunt comprimatele de ketoconazol.
- Medicamente utilizate pentru a trata tensiunea arterială crescută sau problemele inimii, cum

- sunt digoxină, diltiazem și verapamil.
- Medicamente utilizate pentru a preveni formarea cheagurilor de sânge, cum este dabigatran etexilat.
- Medicamente utilizate pentru a trata epilepsia, cum sunt carbamazepină și fenobarbital.
- Preparate din plante care conțin sunătoare, utilizate pentru a trata depresia ușoară.
- Medicamente utilizate pentru a ameliora simptomele asociate rinitei alergice sezoniere, cum este fexofenadină.
- Medicamente antibiotice utilizate pentru a trata infecțiile bacteriene, cum sunt rifampicină, claritromicină și eritromicină.
- Medicamente care scad colesterolul, cum sunt simvastatină, atorvastatină, rosuvastatină și pravastatină.
- Medicamente utilizate pentru a trata infecția HIV, cum este medicamentul antiretroviral efavirenz.

Lupkynis împreună cu alimente și băuturi

Acest medicament poate fi administrat cu sau fără alimente. Evitați consumul de grepfrut și suc de grepfrut în timpul tratamentului cu acest medicament, deoarece acestea pot afecta modul în care acționează medicamentul.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Acest medicament nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă alăptați. Acest medicament poate trece în laptele matern și nu se cunoaște dacă acest medicament vă poate afecta copilul. Medicul dumneavoastră va discuta cu dumneavoastră dacă să încetați tratamentul cu acest medicament în timp ce alăptați sau dacă să încetați alăptarea.

Nu sunt disponibile date privind efectele acestui medicament asupra fertilității umane.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu se preconizează ca Lupkynis să aibă vreun efect asupra capacității dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Lupkynis conține alcool

Acest medicament conține 21,6 mg de alcool (etanol) per fiecare capsulă. Prin urmare, o doză de 3 capsule de Lupkynis conține 64,8 mg de etanol, ceea ce este echivalent cu mai puțin de 2 ml bere sau 1 ml vin. Cantitatea mică de alcool din acest medicament nu va determina vreun efect semnificativ.

Lupkynis conține sorbitol

Acest medicament conține 28,7 mg sorbitol per fiecare capsulă.

Lupkynis poate conține lecitină din soia

Acest medicament poate conține urme de lecitină din soia. Dacă aveți reacții anafilactice la soia sau alune, nu trebuie să utilizați acest medicament.

3. Cum să luați Lupkynis

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Doza recomandată de Lupkynis este de trei capsule de două ori pe zi, administrate pe cale orală.

Capsulele trebuie înghițite întregi și pot fi luate cu sau fără alimente.

Luați dozele zilnice la aproximativ aceeași oră în fiecare zi, la o distanță de cel puțin 8 ore între ele și ideal, cât de aproape posibil de intervalul de 12 ore (de exemplu, la 8:00 dimineața și 20:00 seara).

Acest medicament trebuie utilizat în asociere cu un alt medicament imunosupresor, micofenolat mofetil.

Dacă luați mai mult Lupkynis decât trebuie

Dacă ați luat din greșeală prea multe capsule, contactați imediat medicul dumneavoastră sau secția de urgență a celui mai apropiat spital. Simptomele supradozajului pot include bătăi rapide ale inimii și tremor (tremurături sau mișcări necontrolate într-una sau mai multe părți ale corpului).

Dacă uitați să luați Lupkynis

În cazul în care o doză este omisă, luați-o cât de rapid este posibil și în decurs de 4 ore de la omiterea dozei. Dacă au trecut mai mult de 4 ore de la ora la care trebuia să luați medicamentul în mod normal, omiteți doza respectivă și luați următoarea doză obișnuită la ora normală. Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Lupkynis

Nu opriți tratamentul decât dacă medicul dumneavoastră vă spune să procedați astfel.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Următoarele reacții adverse pot avea loc în asociere cu acest medicament:

Reacții adverse grave

Dacă oricare dintre acestea survine, solicitați imediat asistență medicală, deoarece medicul dumneavoastră vă poate recomanda să încetați administrarea medicamentului sau să reduceți doza.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Simptome de infecție (cum sunt febra, dureri la nivelul corpului, senzația de oboseală, tusea sau strănutul, greața, vărsăturile sau diareea)

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Apariția de simptome noi la nivelul nervilor sau probleme la nivelul creierului, cum sunt convulsiile

Alte reacții adverse

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- Infecție în partea superioară a pieptului
- Scădere a numărului globulelor roșii sanguine, ceea ce poate face ca pielea să fie palidă și poate cauza slăbiciune sau dificultăți de respirație (anemie)
- Durere de cap
- Tensiune arterială crescută
- Tuse
- Diaree
- Durere abdominală (burtă)
- Modificări ale funcției rinichilor, ceea ce poate reduce cantitatea de urină pe care o produceți și poate cauza apariția sau agravarea umflării de la nivelul gambelor sau picioarelor

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- Febră, tuse, respirație dificilă sau dureroasă, șuierat, durere în piept odată cu respirația (simptome posibile de pneumonie)
- Infecții care pot fi atât bacteriene, precum infecțiile tractului urinar, cât și virale, cum sunt herpesul zoster
- Inflamație a stomacului și intestinelor
- Gripă
- Valori scăzute ale potasiului observate la analizele de sânge
- Apetit alimentar scăzut
- Tremor
- Senzație de greață
- Umflare anormală, sângerare și/sau inflamație la nivelul gingiilor
- Ulcere bucale
- Indigestie
- Căderea părului
- Creștere excesivă și/sau anormală a părului în orice parte a corpului

Cu frecvență necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile)

- Hipersensibilitate

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Lupkynis

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra în blisterul original, pentru a fi protejat de umiditate.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Lupkynis

- Substanța activă este voclosporina. Fiecare capsulă moale de Lupkynis conține voclosporină 7,9 mg.
- Celelalte componente sunt:
Conținutul capsulei: etanol, vitamina E (E307) polietilenglicol succinat (tocofersolan), polisorbato 40 și trigliceride cu lanț mediu
Învelișul capsulei: gelatină, sorbitol, glicerină, apă purificată, dioxid de titan (E171), oxid roșu de fer (E172), oxid galben de fer (E172)
Adjuvant tehnologic: lecitină de soia

Cum arată Lupkynis și conținutul ambalajului

Lupkynis 7,9 mg capsule moi, de culoare roz/portocalie, cu dimensiuni de aproximativ 13 mm × 6 mm, ambalate în blistere. Fiecare blister conține 18 capsule moi. O cutie conține 180 sau 576 de capsule moi.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

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.
Thλ: +31 (0) 20 85 46 555

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

ANEXA IV

CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru voclosporină, concluziile științifice ale PRAC sunt următoarele:

Luând în considerare datele disponibile privind hipersensibilitatea din studiul clinic, rapoartele după punerea pe piață, care au inclus 10 cazuri cu o relație temporală apropiată, 6 cazuri de oprire pozitivă și 2 cazuri de reluare pozitivă, RPAS consideră că o relație cauzală între voclosporină și hipersensibilitate este o posibilitate cel puțin rezonabilă.

Luând în considerare datele disponibile privind pneumonia din studiile clinice, rapoartele ulterioare punerii pe piață, care au inclus 24 de cazuri cu o relație temporală apropiată și luând în considerare un mecanism de acțiune plauzibil, RPAS consideră că o relație cauzală între voclosporină și pneumonie este o posibilitate cel puțin rezonabilă.

Luând în considerare datele disponibile privind ulcerările bucale din studiile clinice, rapoartele ulterioare punerii pe piață, care au inclus 11 cazuri cu o relație temporală apropiată, RPAS consideră că o relație cauzală între voclosporină și ulcerarea bucală este o posibilitate cel puțin rezonabilă.

RPAS a concluzionat că informațiile despre produs pentru produsele care conțin voclosporină trebuie amendate în consecință.

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru voclosporină, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul care conține/medicamentele care conțin voclosporină este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață.