

ANNEX I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lupkynis 7,9 mg myke kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver myke kapsel inneholder 7,9 mg voklosporin.

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hver myke kapsel inneholder 21,6 mg etanol og 28,7 mg sorbitol.
Lupkynis kan inneholde spormengder av soyalecitin, se pkt. 4.4.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, myk (kapsel)

Rosa/oransje ovale, myke kapsler som måler ca. 13 mm × 6 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Lupkynis er indisert i kombinasjon med mykofenolatmofetil for behandling av voksne pasienter med aktiv lupusnefritt (LN) klasse III, IV eller V (inkludert blandede klasser III/V og IV/V).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Lupkynis skal startes og overvåkes av en lege med erfaring i diagnostisering og behandling av lupusnefritt.

Dosering

Den anbefalte dosen er 23,7 mg (tre 7,9 mg myke kapsler), to ganger daglig.

Det anbefales at Lupkynis administreres så tett opptil en 12-timersplan som mulig, og med minst 8 timer mellom hver dose. Hvis man glemmer en dose, skal den tas så snart som mulig innen 4 timer etter den glemte dosen. Etter 4 timer skal den neste planlagte dosen tas til den planlagte tiden. Den neste dosen skal ikke doubles.

Lupkynis skal brukes i kombinasjon med mykofenolatmofetil.

Legen skal vurdere effekten av behandlingen etter minst 24 uker, og foreta en egnet nytte-/risikoanalyse for fortsatt behandling.

Dosejustering basert på eGFR

Det anbefales å fastsette en estimert baseline glomerulær filtreringshastighet (eGFR) før behandlingen med voklosporin starter, og vurdere annenhver uke den første måneden, og deretter hver fjerde uke.

Dosejusteringer kreves for personer med bekreftet redusert eGFR (dvs. to etterfølgende målinger innen 48 timer) og under 60 ml/min/1,73 m². Hvis eGFR forblir $\geq$ 60 ml/min/1,73 m², kreves ingen dosejustering (se tabell 1).

Tabell 1: Anbefalt dosejustering basert på eGFR

Bekreftet eGFR-reduksjon fra baseline ¹	Anbefaling
$\geq$ 30 % reduksjon	Avslutt administrering av voklosporin. Start behandlingen på nytt når eGFR er gjenopprettet, med 7,9 mg (1 kapsel) to ganger daglig, og øk slik det tolereres basert på nyrefunksjon.
> 20 % og < 30 % reduksjon	Reduser dosen med voklosporin med 7,9 mg (1 kapsel) to ganger daglig. Test på nytt innen to uker. Hvis eGFR ikke er gjenopprettet, skal dosen reduseres med ytterligere 7,9 mg (en kapsel) to ganger daglig.
$\leq$ 20 % reduksjon	Oppretthold gjeldende dose og overvåk.

¹ Hvis eGFR forblir $\geq$ 60 ml/min/1,73 m², kreves ingen dosejustering (se tabell 1).

Det anbefales at pasienter som trenger dosereduksjon, vurderes for gjenopprettet eGFR innen to uker. For pasienter som har hatt en dosereduksjon på grunn av redusert eGFR, skal det vurderes å øke dosen med 7,9 mg to ganger daglig for hver eGFR-måling som er $\geq$ 80 % av baseline. Startdosen skal ikke overskrides.

Samtidig administrering med moderate CYP3A4-hemmere

Når Lupkynis administreres samtidig med moderate cytokrome P450 (CYP)3A4-hemmere (f.eks. verapamil, flukonazol, diltiazem), må den daglige dosen reduseres til 15,8 mg om morgenen og 7,9 mg om kvelden (se pkt. 4.5).

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med lett og moderat nedsatt leverfunksjon (henholdsvis Child-Pugh klasse A og B) er den anbefalte startdosen 15,8 mg to ganger daglig. Effekten av voklosporin hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C) har ikke blitt vurdert, og voklosporin anbefales ikke i denne pasientpopulasjonen (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Tett overvåking av nyrefunksjonen anbefales (se tabell 1 og pkt. 4.4). Det finnes begrensede data tilgjengelig for bruken av Lupkynis hos pasienter med baseline eGFR 30 til < 45 ml/min/1,73 m². Det anbefales å bruke Lupkynis hos disse pasientene kun hvis fordelene er større enn risikoen, og ved en startdose på 23,7 mg to ganger daglig.

Lupkynis har ikke blitt studert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²), og anbefales ikke til disse pasientene med mindre nytten er større enn risikoen. Hvis det brukes, er den anbefalte startdosen 15,8 mg to ganger daglig (se pkt. 5.2).

Eldre

Det er begrensede data om LN-pasienter > 65 år, og det er ingen data om pasienter > 75 år. Lupkynis anbefales ikke hos pasienter > 75 år (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Lupkynis hos barn og ungdom i alderen 5 til 18 år har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data. Det er ikke relevant å bruke Lupkynis hos barn under 5 år ved lupusnefritt.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

De myke kapslene må svelges hele, og kan tas med eller uten mat.

Det anbefales ikke å ta Lupkynis sammen med grapefrukt eller grapefruktjus (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Samtidig administrering av voklosporin med sterke CYP3A4-hemmere (f.eks. ketokonazol, itraconazol, klaritromycin) (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Lymfom og andre maligniteter

Immunosuppresiva øker risikoen for å utvikle lymfom og andre maligniteter, særlig i huden. Det anbefales å råde pasienter til å unngå ubeskyttet eksponering for sollys og UV-lys.

Alvorlige infeksjoner

Immunosuppresiva, inkludert voklosporin, kan øke risikoen for å utvikle bakterielle infeksjoner, virus-, sopp- og protozoainfeksjoner, inkludert opportunistiske infeksjoner som kan være alvorlige eller fatale (se pkt. 4.8). Pasienter må overvåkes tett for infeksjoner under behandling med voklosporin. Hvis det oppstår en infeksjon, skal fordelen ved å fortsette med voklosporin vurderes opp mot risikoen ved fortsatt administrering.

Nyretoksisitet

Som med andre kalsineurin-hemmere har det blitt observert bivirkninger med akutt forverring av nyrefunksjon eller eGFR-reduksjon hos pasienter som ble behandlet med voklosporin. I de første fire ukene med behandling med voklosporin har det blitt observert hemodynamiske reduksjoner i eGFR (se pkt. 4.8).

Dette kan behandles med dosejusteringer. Regelmessig overvåking av eGFR-nivåer anbefales (se pkt. 4.2).

Erytroaplasi

Tilfeller av erytroaplasi (pure red cell aplasia – PRCA) har vært rapportert hos pasienter behandlet med en annen kalsineurinhemmer. Alle disse pasientene hadde risikofaktorer for PRCA, som parovirus B19-infeksjon, en primær sykdom eller samtidige behandlinger forbundet med PRCA. Mekanismen til PRCA på grunn av kalsineurinhemmere er ikke klarlagt. Hvis PRCA diagnostiseres, skal seponering av Lupkynis vurderes.

Hyperkalemi

Hyperkalemi, som kan være alvorlig og kreve behandling, har vært rapportert med kalsineurinhemmere, inkludert voklosporin (se pkt. 4.8). Samtidig bruk av legemidler som er forbundet med hyperkalemi, (f.eks. kaliumsparende diuretika, angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmere, angiotensinreseptorblokkere (ARB)) kan øke risikoen for hyperkalemi. Det anbefales at pasientens serumkaliumnivåer overvåkes regelmessig under behandlingen.

Hypertensjon

Voklosporin kan gi forverret systemisk hypertensjon (se pkt. 4.8). Blodtrykket skal overvåkes annenhver uke den første måneden etter initiering av voklosporin, og deretter som klinisk indisert. Ved klinisk bekymringsverdig økt blodtrykk skal anbefalingene i tabell 2 følges.

Tabell 2: Anbefalinger for behandling av hypertensjon

Blodtrykk	Anbefaling
Systolisk trykk > 130 og $\leq$ 165 mmHg og diastolisk trykk > 80 og $\leq$ 105 mmHg	Blodtrykkssenkende behandling kan iverksettes/justeres
Blodtrykk > 165/105 mmHg, med symptomer på hypertensjon	Stopp administrering av voklosporin og iverksett/juster blodtrykkssenkende behandling

QT-forlengelse

Bruk av voklosporin i kombinasjon med andre legemidler som er kjent for å forlenge QTc, kan føre til klinisk signifikant QT-forlengelse. Visse omstendigheter kan øke risikoen for torsade de pointes og/eller plutselig død i forbindelse med bruk av legemidler som forlenger QTc-intervallet, inkludert bradykardi, hypokalemi eller hypomagnesemi, samtidig bruk av andre legemidler som forlenger QTc-intervallet samt medfødt forlengelse av QT-intervallet.

Nevrotoksisitet

Pasienter som får immunsupprimerende behandling, inkludert voklosporin, har økt risiko for nevrotoksisitet (se pkt. 4.8). Pasienter skal overvåkes med tanke på ny utvikling eller forverring av nevrologiske symptomer som anfall, tremor eller tegn og symptomer som kan tyde på posterior reversibelt encefalopatisyndrom (PRES), og reduksjon eller seponering av voklosporin skal vurderes hvis dette oppstår.

Nedsatt leverfunksjon

Voklosporin har ikke blitt studert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse C), og er derfor ikke anbefalt for bruk hos denne pasientpopulasjonen.

Vaksine

Immunosuppresiva kan påvirke responsen på vaksine, og vaksinerings under behandling med voklosporin kan være mindre effektiv. Bruk av levende svekkede vaksiner bør unngås.

Samtidig behandling med andre legemidler

Samtidig administrering av voklosporin med moderate eller sterke CYP3A4-indusere anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Sikkerhet og effekt av voklosporin har ikke blitt fastslått i kombinasjon med syklofosamid.

Hjelpestoffer

Etanol

Dette legemidlet inneholder 21,6 mg alkohol (etanol) i hver myke kapsel. En dose på 23,7 mg Lupkynis inneholder 64,8 mg etanol. Mengden per 23,7 mg dose av dette legemidlet tilsvarer mindre enn 2 ml øl eller 1 ml vin. Mengden alkohol i dette legemidlet er lav og vil ikke gi merkbare effekter.

Sorbitol

Dette legemidlet inneholder 28,7 mg sorbitol i hver myke kapsel. Tilleggseffekt av samtidig administrerte legemidler som inneholder sorbitol (eller fruktose) og inntak av sorbitol (eller fruktose) gjennom dietten skal tas i betraktning. Innholdet av sorbitol i legemidler til oral bruk kan påvirke biotilgjengeligheten av andre legemidler til oral bruk som administreres samtidig.

Soyalecitin (potensiell rest fra fremstillingsprosedyren)

Dette legemidlet kan inneholde spormengder av soyalectitin. Pasienter som har fått anafylaktiske reaksjoner av soya og peanøtter, må ikke bruke dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Voklosporin metaboliseres av CYP3A4 og er en hemmer av P-glykoprotein (P-gp) og organisk-anion-transporterende polypeptid (OATP)1B1 og OATP1B3.

Potensial for at andre legemidler påvirker eksponering for voklosporin

Voklosporin metaboliseres av CYP3A4. Samtidig bruk av legemidler og urtemedisiner som er kjent for å hemme eller bevirke CYP3A4, kan påvirke metabolismen til voklosporin og dermed øke eller redusere nivåene av voklosporin i blodet.

CYP3A4-hemmere

Voklosporineksponering var 18,6 ganger høyere sammen med den sterke CYP3A4-hemmeren ketokonazol, sammenlignet med voklosporin administrert alene. Samtidig administrering av voklosporin med sterke CYP3A4-hemmere (f.eks. ketokonazol, itraconazol, klaritromycin) er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Voklosporineksponering var 2,71 ganger høyere sammen med den moderate CYP3A4-hemmeren verapamil, sammenlignet med voklosporin administrert alene. Reduser dosen til 15,8 mg om morgenen og 7,9 mg om kvelden når den administreres sammen med moderate CYP3A4-hemmere (f.eks. verapamil, flukonazol, erytromycin, diltiazem, grapefrukt og grapefruktjus, se pkt. 4.2).

Milde CYP3A4-hemmere kan øke voklosporineksponeringen, men ingen in vivo-studier er utført. Ingen dosejustering kreves når voklosporin administreres sammen med milde CYP3A4-hemmere, men ytterligere overvåking av eGFR anbefales når behandling med en mild CYP3A4-hemmer iverksettes.

CYP3A4-indusere

Voklosporineksponeringen var 87 % lavere, og maksimal konsentrasjon ($C_{\max}$) var 68 % lavere sammen med den sterke CYP3A4-induseren rifampicin (600 mg en gang daglig i 10 etterfølgende dager) sammenlignet med administrering av voklosporin alene. Det forventes også at samtidig administrering av flere doser med moderate CYP3A4-indusere fører til klinisk relevante nedganger i voklosporineksponering.

Det anbefales ikke å dosere sterke og moderate CYP3A4-indusere (f.eks. karbamazepin, fenobarbital, rifampicin, johannesurt, efavirenz) samtidig med voklosporin (se pkt. 4.4). Milde indusere av CYP3A4 kan også føre til redusert eksponering og muligens en redusert effekt, men den kliniske relevansen er ukjent.

Potensial for at voklosporin påvirker eksponeringen for andre legemidler

P-gp-substrater

Voklosporin er en hemmer av P-glykoprotein (P-gp). Samtidig administrering av voklosporin med flere doser av digoksin økte digoksin $C_{\max}$ og området under kurven (AUC) med henholdsvis 1,51 ganger og 1,25 ganger. Det må utvises forsiktighet ved samtidig administrering av voklosporin med følsomme P-gp-substrater, særlig de med smal terapeutisk indeks (f.eks. digoksin, dabigatraneteksilat, feksofenadin) der pasientene skal overvåkes på riktig måte, som beskrevet i den respektive produktmerkingen.

OATP1B1/OATP1B3-substrater

Voklosporin er en hemmer av OATP1B1- og OATP1B3-transportører. Én klinisk studie viste at samtidig administrering av én 40 mg dose simvastatin med 23,7 mg voklosporin to ganger daglig økte $C_{\max}$ og AUC av den aktive metabolitten simvastatinsyre (et sensitivt OATP1B1/OATP1B3-substrat) med henholdsvis 3,1 ganger og 1,8 ganger. I den samme studien var eksponeringen av det overordnede

legemidlet simvastatin (som også er et BCRP-substrat) upåvirket når det gjelder AUC, mens C_{max} økte med 1,6 ganger, noe som potensielt kunne tilskrives en interaksjon mellom intestinal BCRP og voklosporin. Pasienter skal overvåkes med henblikk på bivirkninger som myopati og rabdomyolyse når OATP1B1/OATP1B3-substrater (f.eks. simvastatin, atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin) brukes samtidig med voklosporin.

BCRP-substrater

Voklosporin hemmer brystkreft-resistensprotein (BCRP) *in vitro*. En klinisk relevant hemming av intestinal BCRP kan ikke utelukkes, og voklosporin kan øke konsentrasjonen av disse substratene *in vivo*. Overvåk bruken av BCRP-substrater der små konsentrasjoner kan føre til alvorlig toksisitet (f.eks. rosuvastatin) når de brukes samtidig med voklosporin.

MMF

Samtidig administrering av voklosporin og mykofenolatmofetil (MMF) hadde ingen klinisk signifikant effekt på blodkonsentrasjoner av mykofenolsyre (MPA).

CYP3A4-substrater

Flere administreringer av voklosporin oralt (0,4 mg/kg to ganger daglig) hadde ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til det følsomme CYP3A4-substratet midazolam.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data (utfallet av mindre enn 300 graviditeter) på bruk av voklosporin hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Lupkynis er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Amming

Det er ukjent om voklosporin/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av voklosporin/metabolitter i morsmelk (for detaljer se pkt. 5.3). En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Lupkynis skal avsluttes / avstås fra.

Fertilitet

Det finnes ingen data på effekten av voklosporin på fertilitet hos mennesker. I dyrestudier ble det observert voklosporin-relaterte endringer i hannens reproduksjonskanal (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Lupkynis har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

De hyppigst rapporterte bivirkningene med bruk av voklosporin er redusert eGFR (26,2 %) og hypertensjon (19,1 %).

De hyppigst rapporterte alvorlige bivirkningene med bruk av voklosporin var infeksjoner (10,1 %), akutt nyreskade (3 %) og hypertensjon (1,9 %).

I de første fire ukene med voklosporinbehandling er det vanlig å oppleve hemodynamiske reduksjoner i eGFR, som deretter stabiliseres, også om behandlingen fortsetter (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Bivirkninger som oppsto hos pasienter med LN som fikk den anbefalte dosen med voklosporin med en median behandlingsvarighet på 1 år i to placebokontrollerte kliniske studier, er oppsummert i tabell 3.

Alle bivirkninger er oppført etter systemorganklasse (SOC) og frekvens: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 3: Bivirkninger

Organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjon i øvre luftveier ¹	Influenza Herpes zoster Gastroenteritt Urinveisinfeksjon
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Anemi	
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		Hyperkalemi Nedsatt appetitt
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Anfall Tremor
Karsykdommer	Hypertensjon ²	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Hoste	
Gastrointestinale sykdommer	Diaré Abdominal smerte ³	Kvalme Gingival hyperplasi ⁴ Dyspepsi
Hud- og underhudssykdommer		Alopesi Hypertrikose ⁵
Sykdommer i nyre og urinveier	Redusert glomerulær filtrasjonshastighet ^{6,7}	Akutt nyresykdom ⁶ Akutt nyreskade ⁶

¹ Inkluderer følgende Foretrukne termer (FT): virusinfeksjon i øvre luftveier og øvre luftveisinfeksjon

² Inkluderer følgende FT-er: økt blodtrykk, økt diastolisk blodtrykk, diastolisk hypertensjon

³ Inkluderer følgende FT-er: øvre abdominalsmerter, abdominalt ubehag

⁴ Inkluderer følgende FT-er: gingivitt, gingival blødning, gingival hypertrofi, hevelse i gingiva

⁵ Inkluderer følgende FT-er: hypertrikose, hirsutisme

⁶ Inkluderer FT-en nedsatt nyrefunksjon

⁷ Inkluderer FT-en økt kreatin i blod

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infeksjoner

Den totale forekomsten av infeksjoner var 62,2 % i voklosporingruppen og 54,9 % i placebogruppen. Infeksjoner som oppsto hos minst 5 % av pasienter som får voklosporin og minst 1 % hyppigere enn hos pasienter som får placebo, var urinveisinfeksjon, virusinfeksjon i øvre luftveier, herpes zoster og gastroenteritt. Alvorlige infeksjoner oppsto hos 10,1 % av pasienter som fikk voklosporin og 10,2 % hos pasienter som fikk placebo. De vanligste var pneumoni (voklosporin 4,1 %, placebo 3,8 %), gastroenteritt (voklosporin 1,5 %, placebo 0,4 %) og urinveisinfeksjon (voklosporin 1,1 %, placebo 0,4 %). Alvorlige opportunistiske infeksjoner oppsto hos 1,1 % av pasienter behandlet med voklosporin og 0,8 % av pasienter behandlet med placebo. Fatale infeksjoner oppsto hos 0,7 % av

pasienter behandlet med voklosporin og 0,8 % av pasienter som fikk placebo (se pkt. 4.4).

Nyretoksisitet

Bivirkninger som tydet på nyretoksisitet, som oppsto med en hyppighet ≥ 1 % høyere med voklosporin sammenlignet med placebo, var redusert eGFR (26,2 % vs. 9,4 %), nedsatt nyrefunksjon (5,6 % vs. 2,6 %), akutt nyreskade (3,4 % vs. 0,8 %), og hyperkalemi (1,9 % vs. 0,8 %). Alvorlige bivirkninger ble rapportert hos 5,2 % av pasienter behandlet med voklosporin og 3,4 % av pasienter behandlet med placebo.

De vanligste bivirkningene som førte til doseendring (redusert dose eller midlertidig seponering) var redusert eGFR (voklosporin 23,6 %, placebo 6,8 %), nedsatt nyrefunksjon (voklosporin 3,0 %, placebo 0,8 %) og akutt nyreskade (voklosporin 0,7 %, placebo 0). De vanligste bivirkningene som førte til permanent seponering av legemidlet, var redusert eGFR (voklosporin 3,7 %, placebo 1,9 %) og nedsatt nyrefunksjon (voklosporin 1,9 %, placebo 1,5 %). Etter en eGFR-økning var median tid til bedring 49 dager for pasienter på voklosporin med en eGFR-reduksjon på ≥ 20 %. Lignende for pasienter med en eGFR-reduksjon på ≥ 30 % var median tid til bedring 102 dager på voklosporin.

Hypertensjon

Hypertensjon ble rapportert hos 19,1 % av pasienter behandlet med voklosporin og 8,6 % av pasienter behandlet med placebo. Forekomsten av hypertensjon var høyest i de fire første behandlingsukene med voklosporin, og gikk deretter ned. Hypertensjon var alvorlig hos 1,1 % av pasienter behandlet med voklosporin og 0,8 % av pasienter behandlet med placebo. Alvorlig hypertensjon oppsto hos 1,9 % av pasienter behandlet med voklosporin og 0,4 % av pasienter behandlet med placebo.

Langtidseksponering (inntil 36 måneder)

Mønsteret for bivirkninger ved fortsatt behandling (fra 12 til 36 måneder) samsvarte med det som ble sett i det første behandlingsåret. Forekomst av det store flertallet av hendelser var imidlertid lavere i påfølgende år. Den totale forekomsten av infeksjoner var 49,1 % i voklosporingruppen og 43,0 % i placebogruppen. Infeksjoner som oppsto hos minst 5 % av pasienter som får voklosporin og minst 1 % hyppigere enn hos pasienter som får placebo, var urinveisinfeksjon, infeksjon i øvre luftveier, virusinfeksjon i øvre luftveier og gastroenteritt. Alvorlige infeksjoner oppsto hos 6,9 % av pasienter som fikk voklosporin og 8,0 % hos pasienter som fikk placebo. De vanligste var koronavirusinfeksjon (voklosporin 1,7 %, placebo 5,0 %) og viral pneumoni (voklosporin 1,7 %, placebo 0 %). Bivirkninger som tydet på nyretoksisitet, som oppsto med høyere frekvens med voklosporin sammenlignet med placebo, var redusert eGFR (10,3 % vs. 5,0 %) og nedsatt nyrefunksjon (3,4 % vs. 2,0 %). Hypertensjon ble rapportert hos 8,6 % av pasienter behandlet med voklosporin og 7,0 % av pasienter behandlet med placebo.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Tilfeller med utilsiktet overdose har vært rapportert med voklosporin. Symptomene inkluderte tremor og takykardi. I en interaksjonsstudie av friske frivillige førte samtidig administrering av ketokonazol og voklosporin til en 18,6 ganger økning i voklosporineksponering og økning i serumkreatinin, reduksjon i serummagnesium og økning i blodtrykket ble observert. Symptomer på overdose med andre kalsineurinhemmere (men ikke observert med voklosporin) inkluderer hodepine, kvalme og oppkast, infeksjoner, urtikaria, letargi, endringer i elektrolytt nivåer og økninger i blodureanitrogen samt alaninaminotransferase.

Det er ingen spesifikk motgift tilgjengelig mot voklosporin. Hvis det oppstår overdose, skal generelle støttetiltak og symptomatisk behandling iverksettes, inkludert midlertidig stopp av behandlingen med

voklosporin og en vurdering av blodureanitrogen-, eGFR- og alaninaminotransferasenivå.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: immunsuppressive midler, kalsineurinhemmere, ATC-kode: L04AD03

Virkningsmekanisme

Voklosporin er et kalsineurinhemmende immunsuppressiva som hemmer kalsineurin på en doseavhengig måte opp til en maksimal dose på 1,0 mg/kg. Aktivisering av lymfocytter involverer en økning i intracellulære kalsiumkonsentrasjoner. Kalsineurin er en kalsium-/kalmodulinavhengig fosfatase med en aktivitet som kreves for induksjon av T-cellelymfokin produksjon og proliferasjon. Den immunsupprimerende aktiviteten fører til hemming av lymfocytproliferasjon, T-celle cytokinproduksjon og uttrykkning av overflateantigener som aktiverer T-cellene.

Farmakodynamiske effekter

Hjerteelektrofysiologi

I en randomisert, placebo- og aktivt kontrollert (moksiflokacin 400 mg) enkeltdosestudie med parallell studiedesign ble doseavhengig QT-forlengelse registrert med voklosporin i doseområdet 0,5 mg/kg til 4,5 mg/kg (opp til 9 ganger dekning av den terapeutiske eksponeringen). Effekten med doseavhengig QT-forlengelse ble observert med en tid til maksimal QTc-økning på 4 timer til 6 timer etter dosering for ulike dosenivåer. Maksimale gjennomsnittlige, placebojusterte endringer i QTcF fra baseline etter voklosporin 0,5 mg/kg, 1,5 mg/kg, 3,0 mg/kg og 4,5 mg/kg dose var henholdsvis 6,4 msek, 17,5 msek, 25,7 msek og 34,6 msek.

I en separat randomisert, placebokontrollert overkrysningsstudie av 31 friske forsøkspersoner ble det observert et fravær av store gjennomsnittlige økninger (dvs. > 20 msek) etter 7 dager med behandling med voklosporin 0,3 mg/kg, 0,5 mg/kg og 1,5 mg/kg to ganger daglig (ca. 6 ganger dekning av den terapeutiske eksponeringen). Mekanismen for den QT-forlengende effekten som observert i enkelt- og flerdosestudier er ukjent.

Basert på data hos LN-pasienter som fikk voklosporin 23,7 mg eller 39,5 mg to ganger daglig, viste en regresjonsanalyse med placebokontrollert QTcF-endring fra baseline, en minimal negativ kurve ($-0,065344$ msek/ng/ml), som ikke var statistisk forskjellig fra en kurve på 0 ($p = 0,1042$).

Klinisk effekt og sikkerhet

Sikkerheten og effekten til voklosporin ble undersøkt i to placebokontrollerte kliniske studier (AURORA 1 og AURA-LV) hos pasienter med LN klasse III eller IV (alene eller i kombinasjon med klasse V) eller klasse V alene. Alle pasientene fikk bakgrunnsbehandling med MMF (2 g/dag) og kortikosteroider (opptil totalt 1 g intravenøs (iv) metylprednisolon over dag 1 og 2, etterfulgt av en startdose med orale kortikosteroider på 25 mg/dag (eller 20 mg/dag hvis kroppsvekten var < 45 kg), trappet ned til 2,5 mg/dag innen uke 16.

Pasienter som fullførte AURORA 1-studien, kunne fortsette i en 2-årig fortsettelsesstudie (AURORA 2).

Fase 3 AURORA 1

AURORA 1-studien var en prospektiv, randomisert, dobbeltblind fase 3-studie som sammenlignet 23,7 mg (tilsvarende en 0,37 mg/kg dose) med voklosporin to ganger daglig ($n = 179$) vs. placebo ($n = 178$) over en 52-ukers behandlingsperiode. De demografiske egenskapene til pasientene i studien var godt balansert over de to behandlingsgruppene. Gjennomsnittsalderen var 33 år (18 til 72 år), og flertallet av pasientene var kvinner (87,7 %), hvorav 81,8 % var i fertil alder.

De fleste pasientene var kaukasiske (36,1 %) eller asiatiske (30,5 %), og omtrent en tredjedel av studiepopulasjonen var latinamerikanske. Gjennomsnittsvekten var 66,5 kg (36 kg til 142 kg). Median tid siden systemisk lupus erythematosus (SLE)-diagnose var 5,0 år, og median tid siden LN-diagnose var 2,0 år.

Før innmelding i AURORA 1-studien hadde de fleste pasientene (98 %) fått behandling for LN, og omtrent 55 % av pasientene tok MMF ved screening. Andelen LN-behandlingsnaive pasienter var svært lave (2 %).

Flere pasienter i voklosporingruppen enn i placebogruppen oppnådde det primære endepunktet med renal respons (tabell 4).

Tabell 4: AURORA 1 – Oppsummering av effektendepunkter

	Voklosporin (n = 179) n (%)	Placebo (n = 178) n (%)	Oddsratio vs. placebo (95 % KI)	p-verdi
Nyrerespons ved uke 52	73 (40,8)	40 (22,5)	2,65 (1,64, 4,27)	< 0,001
Nyrerespons ved uke 24	58 (32,4)	35 (19,7)	2,23 (1,34, 3,72)	= 0,002
Partiell nyrerespons* ved uke 24	126 (70,4)	89 (50,0)	2,43 (1,56, 3,79)	< 0,001
Partiell nyrerespons* ved uke 52	125 (69,8)	92 (51,7)	2,26 (1,45, 3,51)	< 0,001

* Partiell nyrerespons definert som en 50 % reduksjon i UPCr.

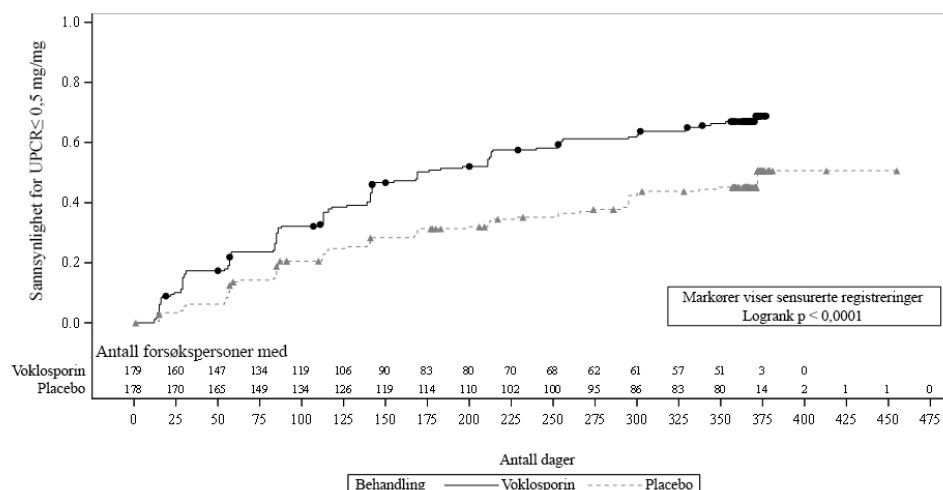
Merk: KI = Konfidensintervall; UPCr = Urinprotein til kreatinin-forhold

Den totale andelen pasienter som oppnådde hver av komponentene som ble vurdert for det primære endepunktet ved 52 uker i voklosporin- vs. placebogruppen, var:

- urinprotein til kreatinin-forhold (UPCr) $\leq$ 0,5 mg/mg 45,3 % vs. 23,0 %
- med normal, stabil nyrefunksjon (definert som eGFR $\geq$ 60 ml/min/1,73 m² eller ingen bekreftet reduksjon fra baseline i eGFR på $>$ 20 %): 82,1 % vs. 75,8 %
- med vedvarende, lavdose steroider (ikke mer enn 10 mg i $\geq$ 3 påfølgende dager eller i $\geq$ 7 dager totalt i løpet av uke 44 til 52): 87,2 % vs. 85,4 %
- og fikk ingen redningslegemidler for LN: 91,1 % vs. 86,5 %

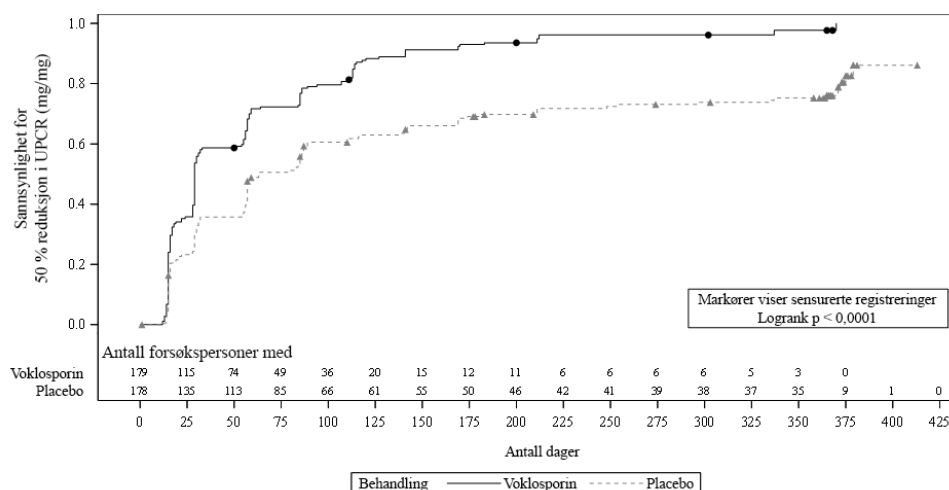
Flere pasienter i voklosporingruppen enn i placebogruppen oppnådde UPCr $\leq$ 0,5 mg/mg (64,8 % vs. 43,8 %), og tid til UPCr $\leq$ 0,5 mg/mg var signifikant kortere for voklosporinbehandling (median tid: 169 dager vs. 372 dager for placebobehandling; hazard ratio (HR) 2,02; 95 % KI: 1,51, 2,70; p < 0,001).

Figur 1: Kaplan-Meier-kurve for tid (dager) til UPCR $\leq 0,5$ mg/mg



Tiden det tok å oppnå en 50 % reduksjon i UPCR var signifikant kortere for voklosporingruppen enn placebogruppen (HR 2,05; 95 % KI: 1,62, 2,60; $p < 0,001$). Median tid til 50 % reduksjon i UPCR var 29 dager for voklosporin vs. 63 dager for placebo (figur 2).

Figur 2: Kaplan-Meier-kurve for tid (dager) til 50 % reduksjon i UPCR fra baseline



Over 80 % av pasientene i AURORA 1-studien oppnådde en reduksjon i dose av oralt kortikosteroid til $\leq 2,5$ mg/dag i uke 24, og denne dosen ble opprettholdt av over 75 % av pasienten i uke 52.

Fase 3 AURORA 2

AURORA 2-studien var en fortsettelsesstudie for å evaluere langtidssikkerheten og -effekten av voklosporin hos pasienter som fullførte behandlingen i AURORA 1-studien. Pasientene forble på samme behandling og dose av voklosporin ($n = 116$) eller placebo ($n = 100$) som på slutten av AURORA 1, og fortsatte behandlingen i ytterligere opptil 2 år. Over 85 % av pasientene fullførte studien (voklosporin: 87,1 %, placebo 85,0 %); 79,3 % av voklosporinpasientene og 73 % av placebo pasientene var fremdeles på studielegemidlet ved slutten av studien.

Andelen pasienter med renal respons ved måned 36 var 33 % (59/179) i voklosporingruppen og 22 % (39/178) i placebogruppen (ITT, AURORA 1) og 51 % (59/116) i voklosporingruppen og 39 % (39/100) i placebogruppen (ITT, AURORA 2).

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med

Lupkynis i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av LN (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrering (voklosporin 23,7 mg to ganger daglig) er median tid til å nå maksimale fullblodskonsentrasjoner (C_{max}) 1,5 timer (område: 0,75 time til 2 timer). Med et doseregime med to ganger daglig oppnås steady state for voklosporin etter 6 dager, og voklosporin akkumuleres omtrent 2 ganger mer enn en enkeltdose. Ved steady state var gjennomsnittlig C_{max} og lavpunktverdi før dosering for voklosporin i fullblod henholdsvis 120 ng/ml (32 % CV) og 15,0 ng/ml (49 % CV). *In vitro*-data som undersøker om voklosporin er et substrat av efflukstransportørene P-gp eller BCRP, har ikke gitt noe klart svar, men klinisk relevante effekter av P-gp/BCRP-hemmere forventes ikke.

Samtidig administrering av voklosporin med mat reduserer både hastigheten og omfanget til absorpsjonen. C_{max} og AUC for voklosporin ble redusert med 53 % og 25 % når det ble gitt med fet mat, og med 29 % og 15 % når det ble gitt med mager mat. Disse endringene ble ikke ansett som klinisk relevante. Voklosporin kan derfor tas med eller uten mat.

Distribusjon

Voklosporin bindes 97 % til plasmaproteiner. Voklosporin deles i stor grad opp i røde blodceller, og fordelingen mellom fullblod og plasma er konsentrasjons- og temperaturavhengig. En farmakokinetisk populasjonsanalyse hos pasienter viste et tilsynelatende distribusjonsvolum (V_{ss}/F) på 2154 l.

Biotransformasjon

Voklosporin metaboliseres i stor grad, hovedsakelig av CYP3A4 for å danne oksidative metabolitter. Voklosporin er den viktigste sirkulerende komponenten etter en enkeltdose på [^{14}C]-voklosporin. En viktig metabolitt ble observert i fullblod fra mennesker og utgjorde 16,7 % av den totale eksponeringen. Det forventes ikke at den viktigste metabolitten bidrar til den farmakologiske aktiviteten til voklosporin, ettersom den ble rapportert som omtrent 8 ganger mindre potent i en lymfocyttoproliferasjonsanalyse og har lavere eksponering enn voklosporin.

Eliminasjon

Den gjennomsnittlige åpenbare clearance ved steady state (CL_{ss}/F) etter voklosporin 23,7 mg to ganger daglig er 63,6 l/t (37,5 % CV). Den gjennomsnittlige terminale halveringstiden ($t_{1/2}$) ved steady state er ca. 30 timer (område: 24,9 timer til 36,5 timer).

Etter dosering av enkelt oral dose på 70 mg [^{14}C]-voklosporin ble 94,8 % av radioaktiviteten gjenfunnet innen 168 timer etter dosering: 92,7 % ble gjenfunnet i feces (inkludert 5 % som uendret voklosporin), og 2,1 % ble gjenfunnet i urin (inkludert 0,25 % som uendret voklosporin).

Linearitet/ikke-linearitet

Hos friske frivillige ble det observert en ikke-linearitet mellom dose og eksponering i den nedre enden av det studerte doseområdet (0,25 mg/kg til 1,5 mg/kg to ganger daglig), noe som hadde en relativt liten effekt på farmakokinetikken. Doseproporsjonalitetsfaktoren var alltid mindre enn 1,5. Denne ikke-lineariteten har ikke blitt registrert i doseområdet som ble studert hos LN-pasienter.

Farmakokinetikk hos spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

I kliniske studier ble nyrefunksjonen overvåket etter eGFR, og doser ble justert basert på en forhåndsdefinert protokoll for dosejustering. LN-pasienter som deltok, hadde en baseline

eGFR > 45 ml/min/1,73 m². Dosejusteringer måtte følge anbefalingene som er beskrevet i tabell 1.

En dedikert studie av nedsatt nyrefunksjon viste at etter enkeltdose og flere doser med voklosporin var C_{max} og AUC lik hos frivillige med lett (kreatininclearance (CL_{Cr}) 60 ml/min til 89 ml/min, som estimert av Cockcroft Gault) og moderat (CL_{Cr} 30 ml/min til 59 ml/min) nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med frivillige med normal nyrefunksjon (CL_{Cr} ≥ 90 ml/min). Etter en enkeltdose med voklosporin hos frivillige med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CL_{Cr} < 30 ml/min) økte C_{max} og AUC henholdsvis 1,5 ganger og 1,7 ganger. Effekten av nyresykdom i siste stadium (ESRD), med eller uten hemodialyse, på farmakokinetikken til voklosporin er ukjent (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

En dedikert studie av nedsatt leverfunksjon sammenlignet systemisk eksponering av voklosporin hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (henholdsvis Child-Pugh A og B) vs. friske kontrollpersoner med normal leverfunksjon. Hos pasienter med lett og moderat nedsatt leverfunksjon økte C_{max} og AUC₀₋₄₈ for voklosporin 1,5 ganger og ca. 2 ganger (se pkt. 4.2). Voklosporin har ikke blitt evaluert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C), og bruk av voklosporin hos disse pasientene anbefales ikke (se pkt. 4.4).

Alder, kjønn, rase og kroppsvekt

En farmakokinetisk populasjonsanalyse som vurderte effekten av alder, kjønn, rase og kroppsvekt, antydte ingen klinisk signifikant betydning av disse kovariatene på voklosporineksponering.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Skadelige effekter er ikke observert i kliniske studier, men følgende effekter er sett hos dyr ved eksponeringsnivåer tilsvarende kliniske eksponeringsnivåer og er av mulig klinisk betydning:

Dyrestudier med gjentatt dosering har vist nevrohistologiske funn av gliose og perivaskulære infiltrater i hjernen og ryggmargen hos rotter, men ikke hos hunder eller aper. Disse funnene ble ikke observert ved doser ca. 0,3 ganger den maksimale anbefalte dosen til mennesker (MRHD) på 23,7 mg voklosporin to ganger daglig basert på legemideleksponering (AUC).

I en 39-ukers oral toksikologistudie med cynomolgusaper oppsto malinge lymfomer ved en dose på 150 mg/kg/dag (ca. 4 ganger og 7 ganger over MRHD basert på legemideleksponering (AUC), for henholdsvis hunn- og hann- og hanndyr). Ved denne dosen opplevde aper høye nivåer av immunsuppresjon, som indikert av maksimale nivåer av kalsineurinhemmere (E_{max}) på over 80 %. Nivået for ingen observerte bivirkninger (NOAEL) for dette funnet var 75 mg/kg/dag (ca. 4 ganger MRHD, basert på legemideleksponering (AUC), for hann- og hunndyr).

Ingen mutagene eller gentoksiske effekter av voklosporin ble observert i konvensjonelle gentoksisitetsstudier.

I en 2-årig karsinogenitetsstudie med mus med oral voklosporin ble det observert en økt forekomst av malignt lymfom ved den høyeste testede dosen (30 mg/kg/dag, omtrent 7,5 ganger MRHD på basis av legemideleksponering (AUC)). Dette resultatet anses som sekundært til voklosporinrelatert immunsupprimering. NOAEL var 10 mg/kg/dag (ca. 1 gang MRHD basert på legemideleksponering (AUC)).

I en fertilitetsstudie med rotter med en 50:50-blanding av voklosporin og dets cis-isomer ble det notert reduksjon i reproduksjonsorganet hos hanner, inkludert caudal epididymis, bitestikler, seminale vesikler, prostata og testikler ved en dose på 25 mg/kg/dag. NOAEL for disse funnene var 10 mg/kg/dag (ca. 5 ganger MRHD basert på legemideleksponering). Parings- og fertilitetsparametere, spermotilitet, -tall og -tetthet, antall brunststadier per 14 dager samt parametere for keisersnitt var ikke påvirket. Reduksjon av prostata- og testikkelvekt ble også observert i toksisitetsstudiene med gjentatt dosering ved uke 13 og uke 26 med oral 50:50-blanding av voklosporin og dets cis-isomer i doser på 25 mg/kg/dag og 10 mg/kg/dag, eller 18 ganger og 7 ganger MRHD, basert på legemideleksponering (AUC). NOAEL for disse effektene i 26-ukers studien med

gjentatt dosering var 2,5 mg/kg/dag (ca. 1 gang MRHD basert på legemiddeleksponering (AUC).

Embryoføtale utviklingsstudier ble utført med 50:50-blandingen av voklosporin og dets cis-isomer hos både rotter og kaniner, og med voklosporin hos kaniner. Embryoføtal toksisitet ble kun observert ved doser som var forbundet med toksisitet hos mor (ved doser ca. 15 ganger og 1 gang MRHD, basert på legemiddeleksponering (AUC), for henholdsvis rotter og kaniner). De maternelle effektene inkluderte endringer i kroppsvekt og/eller hovne melkekjertler, mens de føtale effektene besto av en liten reduksjon i kroppsvekt og relaterte variasjoner i skjelettutvikling. Ingen misdannelseeffekter ble notert i studiene. NOAEL-er var 10 mg/kg/dag hos rotter og 1 mg/kg/dag hos kaniner (ca. 7 ganger og 0,01 ganger MRHD, basert på legemiddeleksponering (AUC), hos henholdsvis rotter og kaniner.

I en pre- og postnatal utviklingsstudie hos rotter ble det observert maternell toksisitet ved en dose på 25 mg/kg/dag 50:50-blanding av voklosporin og dets cis-isomer (ca. 17 ganger MRHD basert på legemiddeleksponering (AUC), forsinket nedkomst (dystoki) som førte til reduksjon i gjennomsnittlig antall fødte avkom og overlevende avkom per kull. Denne dosen var forbundet med maternell toksisitet basert på redusert økning i kroppsvekt. Ingen bivirkninger på hunner eller avkom ble observert ved doser ca. 3 ganger MRHD og lavere (basert på legemiddeleksponering (AUC) med en maternell oral NOAEL-dose på 10 mg/kg/dag). Det var ingen effekter på atferd eller fysisk utvikling, eller den reproduktive ytelsen til hunn- eller hannavkom. Ingen effekt-dosen for nedkomst og avkommets overlevelse var 10 mg/kg/dag.

Legemiddelderivert radioaktivitet ble raskt distribuert til morsmelken etter oral administrering av [¹⁴C]-voklosporin til ammende rotter. Når et legemiddel er til stede i dyremelk, er det trolig at det også vil være til stede i morsmelk hos mennesker.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Kapselinnhold

Etanol
Vitamin E (E307) polyetylenglykol-suksinat (tokofersolan)
Polysorbat 40
Triglyserider med middels kjede

Kapselskall

Gelatin
Sorbitol
Glyserin
Renset vann
Titandioksid (E171)
Jernoksid, rødt (E172)
Jernoksid, gult (E172)

Behandlingshjelpemidler

Soyalecitin

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i den originale blisteren for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Myke kapsler er tilgjengelige i kaldformede aluminiumsblistere med laminert bakside og lokkmaterialer som er varmekselet sammen. Hver blister inneholder 18 myke kapsler. En eske inneholder 180 eller 576 myke kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/22/1678/001 (180 myke kapsler)
EU/1/22/1678/002 (576 myke kapsler)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15. september 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER
OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I: Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Lupkynis 7,9 mg myke kapsler
voklosporin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver myke kapsel inneholder 7,9 mg voklosporin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder alkohol (etanol), sorbitol, og kan inneholde spormengder av soyalecitin.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Kapsel, myk
180 myke kapsler
576 myke kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Oral bruk.
Svelg de myke kapslene hele.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i den originale blisteren for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/22/1678/001 (180 myke kapsler)
EU/1/22/1678/002 (576 myke kapsler)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

lupkynis 7,9 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP BLISTER
--

1. LEGEMIDLETS NAVN

Lupkynis 7,9 mg kapsel
voklosporin

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Otsuka

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Lupkynis 7,9 mg myke kapsler

voklosporin

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Lupkynis er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Lupkynis
3. Hvordan du bruker Lupkynis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Lupkynis
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Lupkynis er og hva det brukes mot

Lupkynis inneholder virkestoffet voklosporin. Det brukes til å behandle voksne fra 18 år med lupusnefritt (betennelse i nyren forårsaket av lupus).

Virkestoffet i Lupkynis er i en gruppe legemidler som kalles kalsineurinhemmere, som kan brukes til å kontrollere kroppens immunrespons (immunsuppressiva). Ved lupus angriper immunsystemet (kroppens naturlige forsvar) feilaktig deler av din egen kropp, inkludert nyrene (lupusnefritt). Ved å redusere immunsystemets reaksjon reduserer legemidlet betennelsen i nyrene og minsker symptomer som hevelse i bena, anklene og føttene, høyt blodtrykk, tretthet, og forbedrer nyrefunksjonen.

2. Hva du må vite før du bruker Lupkynis

Bruk ikke Lupkynis

- dersom du er allergisk overfor voklosporin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du tar andre legemidler som ketokonazol-tabletter (brukes til å behandle Cushings syndrom når kroppen produserer for mye kortisol), itraconazol eller klaritromycin (brukes til å behandle visse sopp- og bakterieinfeksjoner).

Advarsler og forsiktighetsregler

- Snakk med lege eller apotek før du bruker Lupkynis dersom noe av det følgende gjelder for deg:
- hvis nyresykdommen din blir verre, kan det hende dosen din av dette legemidlet må endres. Legen vil sjekke regelmessig hvor godt nyrene dine fungerer.
- hvis du har risikofaktorer for erytroaplasti (pure red cell aplasia - PRCA) – en sjelden sykdom hvor beinmargen ikke produserer tilstrekkelige mengder røde blodceller. Slike risikofaktorer er en tidligere infeksjon med parvovirus B19 eller andre behandlinger tidligere som kan forårsake PRCA.

- hvis du har eller utvikler høyt blodtrykk. Legen vil sjekke blodtrykket ditt annenhver uke den første måneden, og deretter regelmessig. Han/hun vil gi deg et legemiddel som senker blodtrykket ditt, eller be deg om å slutte å ta dette legemidlet.
- Dette legemidlet kan øke risikoen for tilstander i nervesystemet, som hodepine, risting, synsendringer, anfall, forvirring eller svakhet i ett eller flere lemmer. Hvis du opplever noen av disse nye symptomene eller at eksisterende symptomer forverres, kan det hende legen din vurderer å stoppe eller redusere dosen av dette legemidlet (se avsnitt 4).
- hvis du planlegger å bli vaksinert eller har blitt vaksinert i løpet av de 30 siste dagene. Dette legemidlet kan påvirke responsen på vaksine, og vaksinerings under behandling med dette legemidlet kan være mindre effektiv.
- Hvis du tidligere har opplevd plutselige, livstruende allergiske reaksjoner (anafylaktiske reaksjoner) overfor soya eller peanøtt, skal du ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet kan øke nivået av kalium i blodet ditt, som kan bli alvorlig og kreve behandling. Legen vil sjekke kaliumnivåene dine regelmessig i løpet av behandlingen.

Dette legemidlet har ikke vært studert hos pasienter med alvorlige leverproblemer, og anbefales derfor ikke til disse pasientene.

Dette legemidlet kan påvirke hjertets elektriske aktivitet (QT-forlengelse). Dette kan føre til alvorlige hjerterytmeforstyrrelser. Tidlige symptomer er svimmelhet og besvimelse.

Sollys og UV-lys

Dette legemidlet kan øke risikoen for å utvikle visse typer kreft, spesielt hudkreft. Du bør unngå eller begrense din eksponering for sollys og UV-lys ved å bruke egnede klær og hyppig bruk av solkrem med en høy beskyttelsesfaktor.

Infeksjoner

Dette legemidlet kan øke risikoen for å utvikle infeksjoner, noen av disse kan være alvorlige, også fatale. Kontakt legen hvis du har symptomer på infeksjon, f.eks. feber, kuldetokter eller sår hals. Legen vil bestemme om du må slutte å ta dette legemidlet (se avsnitt 4).

Barn og ungdom

Ikke ta dette legemidlet hvis du er under 18 år, ettersom det ikke har vært studert i denne aldersgruppen.

Eldre

Dette legemidlet anbefales ikke hvis du er over 75 år, ettersom det ikke har vært studert i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Lupkynis

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Snakk spesielt med lege hvis du tar:

- Legemidler som brukes til å behandle soppinfeksjoner, som itrakonazol og flukonazol.
- Legemidler som brukes til å behandle Cushings syndrom (når kroppen produserer for mye kortisol), som ketokonazol-tabletter.
- Legemidler som brukes til å behandle høyt blodtrykk eller hjertemedisiner, som digoksin, diltiazem og verapamil.
- Legemidler som brukes til å forebygge blodpropp, som dabigatraneteksilat.
- Legemidler som brukes til å behandle epilepsi, som karbamazepin og fenobarbital.
- Urtelegemidler som johannesurt, som brukes til å behandle mild depresjon.
- Legemidler som lindrer symptomer forbundet med sesongallergisnue, som feksofenadin.
- Antibiotiske legemidler som brukes til å behandle bakterieinfeksjoner, som rifampicin, klaritromycin og erytromycin.
- Legemidler som senker kolesterol, som simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin og pravastatin.

- Legemidler som brukes til å behandle hiv-infeksjoner, som antiretroviral efavirenz.

Lupkynis sammen med mat og drikke

Dette legemidlet kan tas med eller uten mat. Unngå å spise grapefrukt og drikke grapefruktjus under behandling med dette legemidlet, da disse kan påvirke hvordan legemidlet virker.

Graviditet, amming og fertilitet

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Dette legemidlet er ikke anbefalt under graviditet og hos fertile kvinner som ikke bruker prevensjon.

Snakk med legen dersom du ammer. Det er ikke kjent om dette legemidlet går over i morsmelken og påvirker barnet ditt. Legen vil snakke med deg om du ønsker å avbryte behandlingen med dette legemidlet mens du ammer, eller om du vil slutte å amme.

Det finnes ingen data på effekten av dette legemidlet på fertilitet hos mennesker.

Kjøring og bruk av maskiner

Det forventes ikke at Lupkynis har noen innvirkning på evnen til å kjøre og bruke maskiner.

Lupkynis inneholder alkohol

Dette legemidlet inneholder 21,6 mg alkohol (etanol) i hver kapsel. En dose på 3 kapsler med Lupkynis inneholder 64,8 mg etanol, som tilsvarer mindre enn 2 ml øl eller 1 ml vin. Mengden alkohol i dette legemidlet er lav og vil ikke gi merkbare effekter.

Lupkynis inneholder sorbitol

Dette legemidlet inneholder 28,7 mg sorbitol i hver kapsel.

Lupkynis kan inneholde soyalecitin

Dette legemidlet kan inneholde spormengder av soyalecitin. Hvis du opplever anafylaktiske reaksjoner på soya eller peanøtter, skal du ikke bruke dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Lupkynis

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte dosen med Lupkynis er tre kapsler to ganger daglig, tatt gjennom munnen.

Kapslene må svelges hele og kan tas med eller uten mat.

Ta den daglige dosen til omtrent samme tid hver dag, med minst 8 timers mellomrom, og helst så nær et 12 timers mellomrom som mulig (f.eks. kl. 8.00 hver morgen og kl. 20.00 hver kveld).

Dette legemidlet skal brukes i kombinasjon med et annet immundempende middel, mykofenolatmofetil.

Dersom du tar for mye av Lupkynis

Hvis du ved et uhell har tatt for mange kapsler, skal du kontakte lege eller nærmeste legevakt umiddelbart. Symptomer på overdose kan inkludere raske hjerteslag og tremor (ukontrollert risting eller skjelving i en eller flere deler av kroppen).

Dersom du har glemt å ta Lupkynis

Hvis du har glemt en dose, skal du ta den så snart som mulig og innen 4 timer etter den glemte dosen. Hvis det har gått mer enn 4 timer siden du normalt skulle ha tatt legemidlet, skal du bare hoppe over den dosen og ta den neste vanlige dosen til vanlig tid. Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for

en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Lupkynis

Du skal ikke avbryte behandlingen med mindre legen ber deg om det.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Følgende bivirkninger kan oppstå med dette legemidlet:

Alvorlige bivirkninger

Hvis du får noen av disse, skal du umiddelbart oppsøke legehjelp, ettersom legen kan be deg om å slutte å ta dette legemidlet eller redusere dosen.

Svært vanlige (kan oppstå hos mer enn 1 av 10 personer)

- Symptomer på infeksjon (som feber, verk i kroppen, tretthet, hosting eller nysing, kvalme, oppkast eller diaré)

Vanlige (kan oppstå hos opptil 1 av 10 personer)

- Ny utvikling av symptomer på nerve- eller hjerneproblemer, som anfall

Andre bivirkninger

Svært vanlige (kan oppstå hos mer enn 1 av 10 personer)

- Infeksjon øverst i brystet
- Reduksjon i røde blodceller, noe som kan gjøre at huden blir blek, og forårsake svakhet eller kortpustethet (anemi)
- Hodepine
- Økt blodtrykk
- Hoste
- Diaré
- Smerte i buken (magen)
- Endringer i nyrefunksjonen, som kan redusere mengden urin du produserer og forårsake ny eller forverre hevelse i beina eller føttene

Vanlige (kan oppstå hos opptil 1 av 10 personer)

- Infeksjoner, som enten kan være bakterielle, som urinveisinfeksjoner, eller virale, som helvetesild
- Betennelse i magen og tarmene
- Influensa
- Økte nivåer av kalium sett på blodprøve
- Nedsatt appetitt
- Skjelvinger
- Kvalme
- Unormal hevelse, blødning og/eller betennelse i tannkjøttet
- Fordøyelsesbesvær
- Hårtap
- Overdreven og/eller unormal hårvekst på en hvilken som helst del av kroppen

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med

informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Lupkynis

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og blisteren etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Oppbevares i den originale blisteren for å beskytte mot fuktighet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Lupkynis

- Virkestoffet er voklosporin. Hver myke Lupkynis-kapsel inneholder 7,9 mg voklosporin.
- De andre innholdsstoffene er:
 - Kapselinnhold:* etanol, vitamin E (E307) polyetylenglykol-suksinat (tokofersolan), polysorbat 40 og triglyserider med middels kjede
 - Kapselskall:* gelatin, sorbitol, glyserin, rensset vann, titandioksid (E171), rødt jernoksid (E172), gult jernoksid (E172)
 - Hjelpestoff:* soyalecitin

Hvordan Lupkynis ser ut og innholdet i pakningen

Lupkynis 7,9 mg rosa/oransje, myke kapsler som måler ca. 13 mm × 6 mm, pakket i blistere. Hver blister inneholder 18 myke kapsler. En eske inneholder 180 eller 576 myke kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Produsent

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

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.
Thλ: +31 (0) 20 85 46 555

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.