

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Lupkynis 7,9 mg Weichkapseln

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Weichkapsel enthält 7,9 mg Voclosporin.

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Weichkapsel enthält 21,6 mg Ethanol und 28,7 mg Sorbitol.  
Lupkynis kann Spuren von Sojalecithin enthalten, siehe Abschnitt 4.4.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Weichkapsel (Kapsel)

Rosa-/orangefarbene, ovale Weichkapseln in der Größe von etwa 13 mm × 6 mm.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Lupkynis wird angewendet in Kombination mit Mycophenolat-Mofetil zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit aktiver Lupus-Nephritis (LN) der Klassen III, IV oder V (einschließlich gemischter Klassen III/V und IV/V).

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Die Behandlung mit Lupkynis sollte durch einen in der Diagnose und Behandlung der Lupus-Nephritis erfahrenen Arzt begonnen und überwacht werden.

#### Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt zweimal täglich 23,7 mg (drei 7,9 mg Weichkapseln).

Es wird empfohlen, dass Lupkynis nach Möglichkeit durchgängig alle 12 Stunden angewendet wird und zwischen jeder Dosis ein Abstand von mindestens 8 Stunden liegt. Bei einer verpassten Dosis sollte diese schnellstmöglich innerhalb von 4 Stunden nach dem Zeitpunkt der verpassten Einnahme eingenommen werden. Liegt dieser Zeitpunkt länger als 4 Stunden zurück, ist die nächste reguläre Dosis zum üblichen geplanten Zeitpunkt einzunehmen. Die nächste Dosis darf nicht verdoppelt werden.

Lupkynis muss in Kombination mit Mycophenolat-Mofetil angewendet werden.

Ärzte sollten die Wirksamkeit der Behandlung frühestens nach 24 Wochen beurteilen und zur Fortsetzung der Therapie eine geeignete Risiko-Nutzen-Analyse vornehmen.

### *Dosisanpassung auf Grundlage der eGFR*

Es wird empfohlen, vor Beginn der Behandlung mit Voclosporin einen Ausgangswert der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) festzulegen und die Rate im ersten Monat alle zwei Wochen und danach alle vier Wochen zu beurteilen.

Dosisanpassungen sind bei denjenigen Patienten erforderlich, deren eGFR nachweislich verringert ist (d. h. bei zwei aufeinanderfolgenden Beurteilungen innerhalb von 48 Stunden) und unter 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> liegt. Bleibt die eGFR  $\geq$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Tabelle 1).

**Tabelle 1: Empfohlene Dosisanpassungen auf Grundlage der eGFR**

<b>Bestätigte eGFR-Verringerung gegenüber Ausgangswert<sup>1</sup></b>	<b>Empfehlung</b>
Verringerung um $\geq$ 30 %	Anwendung von Voclosporin beenden. Wenn die eGFR sich erholt hat, Behandlung mit zweimal täglich 7,9 mg (1 Kapsel) wieder aufnehmen und je nach Verträglichkeit auf Grundlage der Nierenfunktion erhöhen.
Verringerung zwischen $>$ 20 % und $<$ 30 %	Verringerung der Dosis von Voclosporin um zweimal täglich 7,9 mg (1 Kapsel). Erneute Messung innerhalb von zwei Wochen. Hat die eGFR-Verringerung sich nicht erholt, Dosis um weitere zweimal täglich 7,9 mg (1 Kapsel) verringern.
Verringerung um $\leq$ 20 %	Derzeitige Dosis beibehalten und Werte überwachen.

<sup>1</sup> Bleibt die eGFR  $\geq$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, ist keine Maßnahme erforderlich

Es wird empfohlen, dass Patienten, die eine Dosisverringering benötigen, innerhalb von zwei Wochen erneut auf eine Erholung der eGFR untersucht werden. Bei Patienten, bei denen eine eGFR-Verringerung zu einer Dosisverringering führte, ist bei jeder eGFR-Messung, die  $\geq$  80 % des Ausgangswerts beträgt, eine Dosiserhöhung um zweimal täglich 7,9 mg zu erwägen. Die Anfangsdosis sollte nicht überschritten werden.

### *Gleichzeitige Anwendung mit moderaten CYP3A4-Inhibitoren*

Bei gleichzeitiger Anwendung von Lupkynis mit moderaten Cytochrom-P450 (CYP)3A4-Inhibitoren (z. B. Verapamil, Fluconazol, Diltiazem) muss die Tagesdosis auf 15,8 mg morgens und 7,9 mg abends verringert werden (siehe Abschnitt 4.5).

### *Leberfunktionsstörung*

Bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A bzw. B) beträgt die empfohlene Anfangsdosis zweimal täglich 15,8 mg. Die Auswirkung von Voclosporin bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wurde nicht untersucht und Voclosporin wird bei dieser Patientenpopulation nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

### *Nierenfunktionsstörung*

Eine sorgfältige Überwachung der Nierenfunktion wird empfohlen (siehe Tabelle 1 und Abschnitt 4.4). Zur Anwendung von Lupkynis bei Patienten mit einem eGFR-Ausgangswert von 30 bis  $<$  45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> sind nur begrenzte Daten verfügbar. Es wird empfohlen, Lupkynis bei diesen Patienten nur dann anzuwenden, wenn der Nutzen das Risiko überwiegt, wobei die Anfangsdosis zweimal täglich 23,7 mg beträgt.

Lupkynis wurde nicht bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR  $<$  30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) untersucht und wird bei diesen Patienten nicht empfohlen, außer der Nutzen überwiegt das Risiko. Bei Anwendung beträgt die empfohlene Anfangsdosis zweimal täglich 15,8 mg (siehe Abschnitt 5.2).

### *Ältere Patienten*

Zu LN-Patienten > 65 Jahre liegen nur begrenzt Daten vor und zu Patienten > 75 Jahre sind keine Daten verfügbar. Bei Patienten > 75 Jahre wird Lupkynis nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lupkynis bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Es gibt bei Lupus-Nephritis keine relevante Anwendung von Lupkynis bei Kindern unter 5 Jahren.

### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Weichkapseln müssen im Ganzen geschluckt werden und können zu einer Mahlzeit oder unabhängig davon eingenommen werden.

Es wird empfohlen, Lupkynis nicht zusammen mit Grapefruit oder Grapefruitsaft einzunehmen (siehe Abschnitt 4.5).

## **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Die gleichzeitige Anwendung von Voclosporin mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin) (siehe Abschnitt 4.5).

## **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

### Lymphome und andere Malignitäten

Immunsuppressiva erhöhen das Risiko für die Entstehung von Lymphomen und anderen Malignitäten, insbesondere der Haut. Es wird empfohlen, Patienten darauf hinzuweisen, die ungeschützte Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV-Strahlung zu meiden oder einzuschränken.

### Schwerwiegende Infektionen

Immunsuppressiva, einschließlich Voclosporin, können das Risiko für die Entstehung von bakteriellen Infektionen und Virus-, Pilz- und Protozoeninfektionen, einschließlich opportunistischen Infektionen, die schwerwiegend oder tödlich verlaufen können, erhöhen (siehe Abschnitt 4.8). Patienten müssen während der Behandlung mit Voclosporin engmaschig auf Infektionen überwacht werden. Beim Auftreten einer Infektion ist der Nutzen der Fortsetzung von Voclosporin im Hinblick auf das Risiko bei einer fortgesetzten Anwendung zu bewerten.

### Nierentoxizität

Wie bei anderen Calcineurin-Inhibitoren wurden bei mit Voclosporin behandelten Patienten Nebenwirkungen in Form von akuter Verschlechterung der Nierenfunktion oder eGFR-Abnahme beobachtet. In den ersten vier Wochen der Behandlung mit Voclosporin wurden hämodynamisch bedingte Abnahmen der eGFR beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese sind durch Dosisanpassungen zu behandeln. Eine regelmäßige Überwachung der eGFR-Werte wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

### Isolierte aplastische Anämie

Fälle von isolierter aplastischer Anämie (PRCA) wurden bei Patienten, die mit einem anderen Calcineurin-Inhibitor behandelt wurden, berichtet. Alle diese Patienten wiesen Risikofaktoren für PRCA auf, wie etwa eine Parvovirus-B19-Infektion, eine primäre Erkrankung oder mit PRCA assoziierte begleitende Behandlungen. Der Mechanismus, durch den Calcineurin-Inhibitoren zu PRCA

führt, ist nicht bekannt. Wird eine PRCA festgestellt, ist das Absetzen von Lupkynis zu erwägen.

### Hyperkaliämie

Hyperkaliämie, die schwerwiegend sein und eine Behandlung erfordern kann, wurde unter Calcineurin-Inhibitoren, einschließlich Voclosporin, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die gemeinsame Anwendung von Arzneimitteln, die mit Hyperkaliämie assoziiert sind (z. B. kaliumsparende Diuretika, Angiotensin-konvertierendes Enzym (ACE)-Inhibitoren, Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB)), kann das Risiko einer Hyperkaliämie erhöhen. Es wird empfohlen, dass bei den Patienten während der Behandlung regelmäßig der Kaliumspiegel im Serum überwacht wird.

### Hypertonie

Voclosporin kann eine systemische Hypertonie hervorrufen oder verschlimmern (siehe Abschnitt 4.8). Im ersten Monat nach Beginn der Gabe von Voclosporin sollte der Blutdruck alle zwei Wochen überwacht werden, danach wie klinisch erforderlich. Kommt es zu einem klinisch relevanten Blutdruckanstieg, sind die Empfehlungen in Tabelle 2 zu befolgen.

**Tabelle 2: Empfehlungen zur Behandlung der Hypertonie**

<b>Blutdruck</b>	<b>Empfehlung</b>
Systolischer Blutdruck > 130 und ≤ 165 mmHg und Diastolischer Blutdruck > 80 und ≤ 105 mmHg	Blutdrucksenkende Therapie kann eingeleitet/angepasst werden
Blutdruck > 165/105 mmHg, mit Hypertonie-Symptomen	Anwendung von Voclosporin beenden und blutdrucksenkende Therapie einleiten/anpassen

### QT-Verlängerung

Die Anwendung von Voclosporin in Kombination mit anderen Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT<sub>c</sub>-Intervall verlängern, kann zu einer klinisch signifikanten QT-Verlängerung führen. Unter bestimmten Umständen, einschließlich Bradykardie, Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie, kann in Verbindung mit der Anwendung von Arzneimitteln, die das QT<sub>c</sub>-Intervall verlängern, das Risiko des Auftretens von Torsade de pointes und/oder plötzlich eintretendem Tod erhöht sein. Gleiches gilt bei der gemeinsamen Anwendung anderer Arzneimittel, die das QT<sub>c</sub>-Intervall verlängern, und vorhandener kongenitaler Verlängerung des QT-Intervalls.

### Neurotoxizität

Bei Patienten, die immunsuppressive Therapien erhalten, darunter Voclosporin, besteht ein erhöhtes Risiko für Neurotoxizität (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sind auf das erstmalige Auftreten oder die Verschlechterung neurologischer Symptome, einschließlich Krampfanfälle, Tremor oder Anzeichen und Symptome, die auf das posteriore reversible Enzephalopathie-Syndrom (PRES) hindeuten, zu überwachen. Bei deren Auftreten ist eine Verringerung oder ein Absetzen von Voclosporin zu erwägen.

### Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wurde Voclosporin nicht untersucht, weshalb eine Anwendung bei dieser Patientenpopulation nicht empfohlen wird.

### Impfung

Immunsuppressiva können die Reaktion auf Impfungen beeinflussen und während der Behandlung mit Voclosporin kann die Wirksamkeit einer Impfung verringert sein. Die Anwendung von abgeschwächten Lebendimpfstoffen sollte vermieden werden.

### Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Voclosporin mit moderaten oder starken CYP3A4-Induktoren wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Voclosporin in Kombination mit Cyclophosphamid ist nicht erwiesen.

### Sonstige Bestandteile

#### *Ethanol*

Dieses Arzneimittel enthält 21,6 mg Alkohol (Ethanol) pro Weichkapsel. Eine 23,7-mg-Dosis Lupkynis enthält daher 64,8 mg Ethanol. Die Menge in jeder 23,7-mg-Dosis dieses Arzneimittels entspricht weniger als 2 ml Bier oder 1 ml Wein. Die geringe Alkoholmenge in diesem Arzneimittel hat keine wahrnehmbaren Auswirkungen.

#### *Sorbitol*

Dieses Arzneimittel enthält 28,7 mg Sorbitol pro Weichkapsel. Die additive Wirkung gleichzeitig angewandeter Sorbitol (oder Fructose)-haltiger Arzneimittel und die Einnahme von Sorbitol (oder Fructose) über die Nahrung ist zu berücksichtigen. Der Sorbitolgehalt oral angewandeter Arzneimittel kann die Bioverfügbarkeit von anderen gleichzeitig oral angewendeten Arzneimitteln beeinflussen.

#### *Sojalecithin (möglicher Rückstand des Herstellungsprozesses)*

Dieses Arzneimittel kann Spuren von Sojalecithin enthalten. Patienten, die gegenüber Soja oder Erdnuss anaphylaktische Reaktionen entwickelt haben, dürfen dieses Arzneimittel nicht anwenden.

## **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Voclosporin wird durch CYP3A4 metabolisiert und ist ein Inhibitor von P-Glykoprotein (P-gp) sowie der Organo-Anion-Transporter-Polypeptide (OATP)1B1 und OATP1B3.

### Möglicher Einfluss anderer Arzneimittel auf die Voclosporin-Exposition

Voclosporin wird durch CYP3A4 metabolisiert. Die gemeinsame Anwendung von Arzneimitteln oder pflanzlichen Heilmitteln, die bekanntermaßen CYP3A4 inhibieren oder induzieren, kann die Metabolisierung von Voclosporin beeinflussen und somit die Blutspiegel von Voclosporin erhöhen oder verringern.

#### *CYP3A4-Inhibitoren*

Bei gemeinsamer Anwendung mit dem starken CYP3A4-Inhibitor Ketoconazol war die Voclosporin-Exposition 18,6-mal höher als bei der alleinigen Anwendung von Voclosporin. Die gleichzeitige Anwendung von Voclosporin mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei gemeinsamer Anwendung mit dem moderaten CYP3A4-Inhibitor Verapamil war die Voclosporin-Exposition 2,71-mal höher als bei der alleinigen Anwendung von Voclosporin. Die Dosis ist auf 15,8 mg morgens und 7,9 mg abends zu verringern, wenn Voclosporin gleichzeitig mit moderaten CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Verapamil, Fluconazol, Erythromycin, Diltiazem, Grapefruit und Grapefruitsaft) angewendet wird (siehe Abschnitt 4.2).

Schwache CYP3A4-Inhibitoren können die Voclosporin-Exposition erhöhen, jedoch wurde hierzu keine *In-vivo*-Studie durchgeführt. Bei gleichzeitiger Anwendung von Voclosporin mit schwachen CYP3A4-Inhibitoren ist keine Dosisanpassung erforderlich, jedoch wird eine zusätzliche Überwachung der eGFR empfohlen, sobald eine Behandlung mit einem schwachen CYP3A4-Inhibitor begonnen wird.

### *CYP3A4-Induktoren*

Bei gemeinsamer Anwendung mit dem starken CYP3A4-Induktor Rifampicin (10 aufeinanderfolgende Tage einmal täglich 600 mg) war die Voclosporin-Exposition 87 % niedriger und die maximale Konzentration ( $C_{\max}$ ) 68 % niedriger als bei der alleinigen Anwendung von Voclosporin. Bei der gleichzeitigen Anwendung mehrerer Dosen moderater CYP3A4-Induktoren sind ebenfalls klinisch relevante Abnahmen bei der Voclosporin-Exposition zu erwarten.

Die Gabe starker und moderater CYP3A4-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenobarbital, Rifampicin, Johanniskraut, Efavirenz) gemeinsam mit Voclosporin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Schwache CYP3A4-Induktoren können ebenfalls zu einer Abnahme der Exposition und möglicherweise einer verringerten Wirkung führen, jedoch ist die klinische Relevanz nicht bekannt.

### Möglicher Einfluss von Voclosporin auf die Exposition gegenüber anderen Arzneimitteln

#### *P-gp-Substrate*

Voclosporin ist ein Inhibitor von P-Glykoprotein (P-gp). Die gemeinsame Anwendung von Voclosporin mit mehreren Dosen Digoxin erhöhte die  $C_{\max}$  und Fläche unter der Kurve (AUC) von Digoxin um das 1,51-Fache bzw. 1,25-Fache. Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Anwendung von Voclosporin mit empfindlichen P-gp-Substraten, insbesondere solchen mit engem therapeutischem Index (z. B. Digoxin, Dabigatranetexilat, Fexofenadin), bei denen Patienten entsprechend der jeweiligen Produktinformation überwacht werden sollten.

#### *OATP1B1/OATP1B3-Substrate*

Voclosporin ist ein Inhibitor der OATP1B1- und OATP1B3-Transporter. In einer klinischen Studie erhöhte die Gabe einer Einzeldosis von 40 mg Simvastatin in Kombination mit einer zweimal täglich gegebenen Dosis von 23,7 mg Voclosporin die  $C_{\max}$  und die AUC des aktiven Metaboliten Simvastatinsäure (ein sensitives OATP1B1/OATP1B3-Substrat) um das 3,1-Fache bzw. 1,8-Fache. In der gleichen Studie war die Exposition der Muttersubstanz Simvastatin (die ebenfalls ein BCRP-Substrat ist) in Bezug auf die AUC unbeeinflusst, während die  $C_{\max}$  um das 1,6-Fache anstieg, was möglicherweise auf eine Wechselwirkung zwischen BCRP und Voclosporin im Darm zurückgeführt werden könnte. Patienten sind auf unerwünschte Ereignisse wie Myopathie und Rhabdomyolyse zu überwachen, wenn OATP1B1/OATP1B3-Substrate (z. B. Simvastatin, Atorvastatin, Pravastatin, Rosuvastatin) gemeinsam mit Voclosporin angewendet werden.

#### *BCRP-Substrate*

Voclosporin hemmt *in vitro* das Brustkrebs-Resistenz-Protein (BCRP). Eine klinisch relevante Hemmung von BCRP im Darm kann nicht ausgeschlossen werden und Voclosporin kann *in vivo* möglicherweise die Konzentration dieser Substrate erhöhen. Die Anwendung von BCRP-Substraten ist zu überwachen, wenn bei ihrer gemeinsamen Anwendung mit Voclosporin bereits geringe Konzentrationsänderungen zu schwerwiegender Toxizität führen können (z. B. Rosuvastatin)

#### *MMF*

Die gleichzeitige Anwendung von Voclosporin mit Mycophenolat-Mofetil (MMF) hatte keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die Konzentration von Mycophenolsäure (MPA) im Blut.

#### *CYP3A4-Substrate*

Die mehrfache Anwendung von oralem Voclosporin (zweimal täglich 0,4 mg/kg) hatte keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik des empfindlichen CYP3A4-Substrats Midazolam.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Voclosporin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Lupkynis während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

### Stillzeit

In einer Studie mit 12 stillenden Frauen betrug die geschätzte höchste Voclosporin-Dosis, die ein voll gestillter Säugling aufnahm, 1,4 % der gewichtsabhängigen mütterlichen Dosis (siehe Abschnitt 5.2). Es ist nicht bekannt, ob Voclosporin Auswirkungen auf Neugeborene/Kinder hat.

Es muss eine Entscheidung getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Lupkynis verzichtet werden soll / die Behandlung mit Lupkynis zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

### Fertilität

Bisher liegen keine Erfahrungen zur Wirkung von Voclosporin auf die Fertilität beim Menschen vor. In tierexperimentellen Studien wurden mit Voclosporin im Zusammenhang stehende Veränderungen des Fortpflanzungstrakts bei Männchen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

## **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Lupkynis hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

## **4.8 Nebenwirkungen**

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei der Anwendung von Voclosporin sind eine verringerte eGFR (26,2 %) und Hypertonie (19,1 %).

Die häufigsten berichteten schwerwiegenden Nebenwirkungen bei der Anwendung von Voclosporin waren Infektionen (10,1 %), akute Nierenschädigung (3 %) und Hypertonie (1,9 %).

In den ersten 4 Wochen der Behandlung mit Voclosporin werden häufig hämodynamisch bedingte Abnahmen der eGFR beobachtet, die sich, auch bei Fortsetzung der Behandlung, schließlich stabilisieren (siehe Abschnitt 4.4).

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die bei Patienten mit LN auftraten, die in zwei placebokontrollierten klinischen Studien im Median 1 Jahr lang die empfohlene Dosis Voclosporin erhielten und/oder die im Rahmen der Anwendung nach der Marktzulassung Voclosporin bekamen, sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Alle Nebenwirkungen sind nach dem Organklassensystem (*system organ class*, SOC) und Häufigkeit aufgelistet: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), sehr selten ( $< 1/10\ 000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

**Tabelle 3: Nebenwirkungen**

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Nicht bekannt
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	Infektion der oberen Atemwege <sup>1</sup>	Pneumonie Grippe Herpes zoster Gastroenteritis Harnwegsinfektion	
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	Anämie		
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>			Überempfindlichkeit
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>		Hyperkaliämie Appetit vermindert	
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Kopfschmerzen	Krampfanfall Tremor	
<b>Gefäßerkrankungen</b>	Hypertonie <sup>2</sup>		
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>	Husten		
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Diarrhoe Abdominalschmerz <sup>3</sup>	Übelkeit Zahnfleischhyperplasie <sup>4</sup> Dyspepsie Mundulzeration	
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>		Alopezie Hypertrichose <sup>5</sup>	
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>	Glomeruläre Filtrationsrate vermindert <sup>6,7</sup>	Akute Nierenerkrankung <sup>6</sup> Akute Nierenschädigung <sup>6</sup>	

<sup>1</sup> Beinhaltet die folgenden bevorzugten Begriffe (*preferred terms*, PT): Virale Infektion der oberen Atemwege und bakterielle Infektion der oberen Atemwege

<sup>2</sup> Beinhaltet die folgenden PT: Blutdruck erhöht, Blutdruck diastolisch erhöht, diastolische Hypertonie

<sup>3</sup> Beinhaltet die folgenden PT: Schmerzen Oberbauch, abdominale Beschwerden

<sup>4</sup> Beinhaltet die folgenden PT: Gingivitis, Zahnfleischbluten, Zahnfleischhypertrophie, Zahnfleischschwellung

<sup>5</sup> Beinhaltet die folgenden PT: Hypertrichose, Hirsutismus

<sup>6</sup> Beinhaltet den PT Nierenfunktionsbeeinträchtigung

<sup>7</sup> Beinhaltet den PT Kreatinin im Blut erhöht

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### *Infektionen*

Die Gesamtinzidenz von Infektionen betrug 62,2 % in der Voclosporin-Gruppe und 54,9 % in der Placebo-Gruppe. Infektionen, die bei mindestens 5 % der mit Voclosporin behandelten Patienten und mindestens 1 % häufiger als bei Patienten, die Placebo erhielten, auftraten, waren Harnwegsinfektion, virale Infektion der oberen Atemwege, Herpes zoster und Gastroenteritis. Schwerwiegende Infektionen traten bei 10,1 % der mit Voclosporin behandelten Patienten und 10,2 % der Patienten, die Placebo erhielten, auf. Die häufigsten Infektionen waren Pneumonie (Voclosporin 4,1 %, Placebo 3,8 %), Gastroenteritis (Voclosporin 1,5 %, Placebo 0,4 %) und Harnwegsinfektion (Voclosporin 1,1 %, Placebo 0,4 %). Schwerwiegende opportunistische Infektionen traten bei 1,1 % der mit Voclosporin behandelten Patienten und 0,8 % der Patienten, die Placebo erhielten, auf. Infektionen mit tödlichem Ausgang traten bei 0,7 % der mit Voclosporin behandelten Patienten und 0,8 % der

Patienten, die Placebo erhielten, auf (siehe Abschnitt 4.4).

#### *Nierentoxizität*

Auf Nierentoxizität hindeutende Nebenwirkungen, die unter Voclosporin  $\geq 1$  % häufiger vorkamen als unter Placebo, waren eine verringerte eGFR (26,2 % bzw. 9,4 %), Nierenfunktionsbeeinträchtigung (5,6 % bzw. 2,6 %), akute Nierenschädigung (3,4 % bzw. 0,8 %) und Hyperkaliämie (1,9 % bzw. 0,8 %). Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden bei 5,2 % der mit Voclosporin behandelten Patienten und 3,4 % der Patienten, die Placebo erhielten, berichtet.

Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu einer Dosisanpassung (Verringerung der Dosis oder vorübergehendes Absetzen) führten, waren verringerte eGFR (Voclosporin 23,6 %, Placebo 6,8 %), Nierenfunktionsbeeinträchtigung (Voclosporin 3,0 %, Placebo 0,8 %) und akute Nierenschädigung (Voclosporin 0,7 %, Placebo 0 %). Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu einem permanenten Absetzen des Arzneimittels führten, waren eGFR-Abnahmen (Voclosporin 3,7 %, Placebo 1,9 %) und Nierenfunktionsbeeinträchtigung (Voclosporin 1,9 %, Placebo 1,5 %). Bei Patienten mit einer eGFR-Abnahme von  $\geq 20$  % betrug nach Abnahme der eGFR die mediane Zeit bis zur Erholung unter Voclosporin 49 Tage. Ähnliches war zu beobachten bei Patienten mit einer eGFR-Abnahme von  $\geq 30$  %, bei denen die mediane Zeit bis zur Erholung 102 Tage unter Voclosporin betrug.

#### *Hypertonie*

Hypertonie wurde bei 19,1 % der mit Voclosporin behandelten Patienten und 8,6 % der Patienten, die Placebo erhielten, berichtet. Die Inzidenz von Hypertonie war in den ersten 4 Wochen der Behandlung mit Voclosporin am höchsten und nahm danach ab. Schwere Hypertonie trat bei 1,1 % der mit Voclosporin behandelten Patienten und 0,8 % der Patienten, die Placebo erhielten, auf. Schwerwiegende Hypertonie trat bei 1,9 % der mit Voclosporin behandelten Patienten und 0,4 % der Patienten, die Placebo erhielten, auf.

#### Langzeitexposition (bis zu 36 Monate)

Das Muster der Nebenwirkungen bei anhaltender Behandlung (12 bis 36 Monate) war konsistent mit dem im ersten Jahr der Behandlung zu beobachtenden. Die Inzidenzen der großen Mehrheit der Ereignisse waren in den Folgejahren jedoch geringer. Die Gesamtinzidenz von Infektionen betrug 49,1 % in der Voclosporin-Gruppe und 43,0 % in der Placebo-Gruppe. Infektionen, die bei mindestens 5 % der mit Voclosporin behandelten Patienten und mindestens 1 % häufiger als bei Patienten, die Placebo erhielten, auftraten, waren Harnwegsinfektion, Infektion der oberen Atemwege, virale Infektion der oberen Atemwege und Gastroenteritis. Schwerwiegende Infektionen traten bei 6,9 % der mit Voclosporin behandelten Patienten und bei 8,0 % der Patienten, die Placebo erhielten, auf. Die häufigsten Infektionen waren Coronavirusinfektion (Voclosporin 1,7 %, Placebo 5,0 %) und virale Pneumonie (Voclosporin 1,7 %, Placebo 0 %). Auf Nierentoxizität hindeutende Nebenwirkungen, die unter Voclosporin häufiger vorkamen als unter Placebo, waren eine verringerte eGFR (10,3 % bzw. 5,0 %) und Nierenfunktionsbeeinträchtigung (3,4 % bzw. 2,0 %). Hypertonie wurde bei 8,6 % der mit Voclosporin behandelten Patienten und 7,0 % der Patienten, die Placebo erhielten, berichtet.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Fälle einer versehentlichen Überdosierung wurden unter Voclosporin berichtet. Symptome waren unter anderem Tremor und Tachykardie. In einer Wechselwirkungsstudie mit gesunden Freiwilligen führte die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol und Voclosporin zu einer 18,6-fachen Zunahme der Voclosporin-Exposition und es wurden Erhöhungen des Kreatinins im Serum, Abnahmen des Magnesiums im Serum und Blutdruckanstiege beobachtet. Symptome einer Überdosierung mit anderen Calcineurin-Inhibitoren (jedoch nicht unter Voclosporin) umfassen Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Infektionen, Urtikaria, Lethargie, Veränderungen der Elektrolytspiegel und

Erhöhungen von Harnstoff-Stickstoff im Blut sowie der Alaninaminotransferase.

Ein spezielles Gegenmittel zur Voclosporin-Therapie ist nicht verfügbar. Bei einer Überdosierung sind allgemeine unterstützende Maßnahmen und eine symptomatische Behandlung durchzuführen, einschließlich des vorübergehenden Unterbrechens der Behandlung mit Voclosporin und die Untersuchung von Harnstoff-Stickstoff im Blut, Kreatinin im Serum, eGFR und Alaninaminotransferasespiegel.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Calcineurin-Inhibitoren, ATC-Code: L04AD03

#### Wirkmechanismus

Voclosporin ist ein immunsupprimierender Calcineurin-Inhibitor, der Calcineurin dosisabhängig bis zu einer Maximaldosis von 1,0 mg/kg hemmt. Die Aktivierung der Lymphozyten beinhaltet einen Anstieg der intrazellulären Calciumkonzentrationen. Calcineurin ist eine Calcium-Calmodulin-abhängige Phosphatase, deren Aktivität bei der Induktion der Produktion von T-Zell-Lymphokinen und der Proliferation erforderlich ist. Die immunsupprimierende Aktivität führt zur Hemmung der Lymphozytenproliferation, T-Zell-Zytokinproduktion und Expression von T-Zell-aktivierenden Oberflächenantigenen.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

##### *Kardiale Elektrophysiologie*

In einer randomisierten, placebo- und aktiv kontrollierten (400 mg Moxifloxacin) Einzeldosis-Studie mit Parallelgruppen-Design wurde unter Voclosporin im Dosisbereich von 0,5 mg/kg bis 4,5 mg/kg (entspricht dem bis zu 9-Fachen der therapeutischen Exposition) eine dosisabhängige, das QT-Intervall verlängernde Wirkung festgestellt. Die dosisabhängige das QT-Intervall verlängernde Wirkung wurde bei maximaler Erhöhung des QT<sub>c</sub>-Werts bei verschiedenen Dosierungen 4 bis 6 Stunden nach Dosisgabe beobachtet. Die maximalen mittleren placebobereinigten Veränderungen des QT<sub>c</sub>-Intervalls gegenüber dem Ausgangswert nach Voclosporin-Dosen von 0,5 mg/kg, 1,5 mg/kg, 3,0 mg/kg bzw. 4,5 mg/kg waren 6,4 ms, 17,5 ms, 25,7 ms bzw. 34,6 ms.

In einer separaten, randomisierten, placebokontrollierten *Crossover*-Studie mit 31 gesunden Probanden wurde nach 7-tägiger Behandlung mit Voclosporin in Dosen von zweimal täglich 0,3 mg/kg, 0,5 mg/kg und 1,5 mg/kg (entspricht ungefähr dem 6-Fachen der therapeutischen Exposition) ein Ausbleiben hoher mittlerer Anstiege (d. h. > 20 ms) beobachtet. Der Mechanismus, der zur in Einzeldosis- und Mehrfachdosis-Studien beobachteten Verlängerung des QT-Intervalls führt, ist nicht bekannt.

Auf Basis der Daten von LN-Patienten, die zweimal täglich 23,7 mg oder 39,5 mg Voclosporin erhielten, zeigte eine Regressionsanalyse der placebokorrigierten Veränderung des QT<sub>c</sub>-Intervalls gegenüber dem Ausgangswert eine minimale negative Senkung (-0,065344 ms/ng/ml), die sich statistisch nicht von einer Senkung von 0 unterscheidet (p = 0,1042).

#### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Voclosporin wurde in zwei placebokontrollierten, klinischen Studien (AURORA 1 und AURA-LV) an Patienten mit LN der Klasse III oder IV (allein oder in Kombination mit Klasse V) oder der Klasse V allein untersucht. Alle Patienten erhielten eine Basistherapie mit MMF (2 g/Tag) und Kortikosteroiden (bis insgesamt 1 g intravenöses [i.v.] Methylprednisolon an den Tagen 1 und 2), gefolgt von oralen Kortikosteroiden mit einer Anfangsdosis von 25 mg/Tag (oder 20 mg/Tag bei einem Körpergewicht von < 45 kg), die bis Woche 16

schrittweise auf 2,5 mg/Tag verringert wurde.

Patienten, die die Studie AURORA 1 abgeschlossen hatten, konnten ihre Behandlung in einer 2-jährigen Fortsetzungsstudie (AURORA 2) fortführen.

#### Phase-3-Studie AURORA 1

Die Studie AURORA 1 war eine prospektive, randomisierte, doppelblinde Phase-3-Studie, in der in einem 52-wöchigen Behandlungszeitraum zweimal täglich 23,7 mg (entspricht einer Dosis von 0,37 mg/kg) Voclosporin (n = 179) mit Placebo (n = 178) verglichen wurde. Die demografischen Patientenmerkmale in der Studie waren zwischen beiden Behandlungsarmen gut ausgeglichen. Das mittlere Alter betrug 33 Jahre (Bereich: 18 Jahre bis 72 Jahre) und die Mehrheit der Patienten waren Frauen (87,7 %), von denen 81,8 % im gebärfähigen Alter waren.

Die meisten Patienten waren Weiße (36,1 %) oder Asiaten (30,5 %) und ungefähr ein Drittel der Studienpopulation waren Hispano- oder Lateinamerikaner. Das mittlere Gewicht betrug 66,5 kg (Bereich: 36 kg bis 142 kg). Die mediane Zeit seit der Diagnose systemischer Lupus erythematodes (SLE) betrug 5,0 Jahre und die mediane Zeit seit der LN-Diagnose 2,0 Jahre.

Vor Aufnahme in die Studie AURORA 1 war die LN der meisten Patienten (98 %) bereits zuvor behandelt worden, wobei ungefähr 55 % von ihnen zum Zeitpunkt der Voruntersuchung MMF einnahmen. Der Anteil der Patienten mit unbehandelter LN war sehr gering (2 %).

Im Voclosporin-Arm erreichten mehr Patienten den primären Endpunkt renales Ansprechen als im Placebo-Arm (Tabelle 4).

**Tabelle 4: AURORA 1 - Zusammenfassung der wichtigen Wirksamkeitsendpunkte**

	<b>Voclosporin (n = 179) n (%)</b>	<b>Placebo (n = 178) n (%)</b>	<b>Odds Ratio vs. Placebo (95 %-KI)</b>	<b>p-Wert</b>
Renales Ansprechen in Woche 52	73 (40,8)	40 (22,5)	2,65 (1,64, 4,27)	< 0,001
Renales Ansprechen in Woche 24	58 (32,4)	35 (19,7)	2,23 (1,34, 3,72)	= 0,002
Partielles renales Ansprechen* in Woche 24	126 (70,4)	89 (50,0)	2,43 (1,56, 3,79)	< 0,001
Partielles renales Ansprechen* in Woche 52	125 (69,8)	92 (51,7)	2,26 (1,45, 3,51)	< 0,001

\* Partielles renales Ansprechen definiert als Reduktion der UPCR um 50 %.

Hinweise: KI = Konfidenzintervall; UPCR = Protein/Kreatinin-Verhältnis im Urin

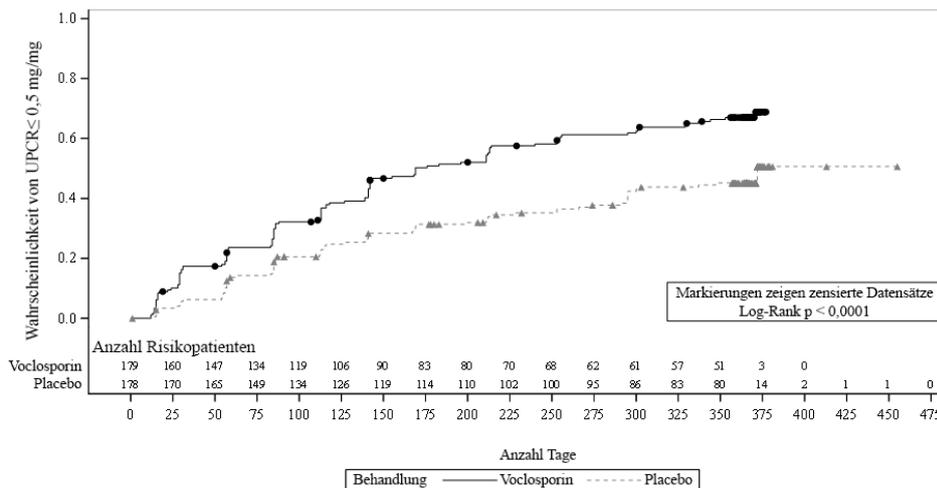
Der Gesamtanteil der Patienten, die nach 52 Wochen beim Vergleich des Voclosporin-Arms mit dem Placebo-Arm jede Komponente erreichten, die zur Beurteilung des primären Endpunktes untersucht wurde, waren:

- Protein/Kreatinin-Verhältnis im Urin (UPCR)  $\leq$  0,5 mg/mg: 45,3 % bzw. 23,0 %
- mit normaler, stabiler Nierenfunktion (definiert als eGFR  $\geq$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> oder keine bestätigte Senkung der eGFR > 20 % gegenüber Ausgangswert): 82,1 % bzw. 75,8 %
- bei bestehender, anhaltender, niedrig dosierter Steroidgabe (nicht mehr als 10 mg an  $\geq$  3 aufeinanderfolgenden Tagen oder  $\geq$  7 Tagen insgesamt in Woche 44 bis 52): 87,2 % bzw. 85,4 %
- erhielten keine Notfallmedikation für LN: 91,1 % bzw. 86,5 %

Im Voclosporin-Arm erreichten mehr Patienten eine UPCR  $\leq$  0,5 mg/mg (64,8 % bzw. 43,8 %) als im Placebo-Arm und die Zeit bis zum Erreichen einer UPCR  $\leq$  0,5 mg/mg war unter Voclosporin signifikant kürzer (mediane Zeit: 169 Tage gegenüber 372 Tagen unter Placebo; *Hazard ratio* [HR]

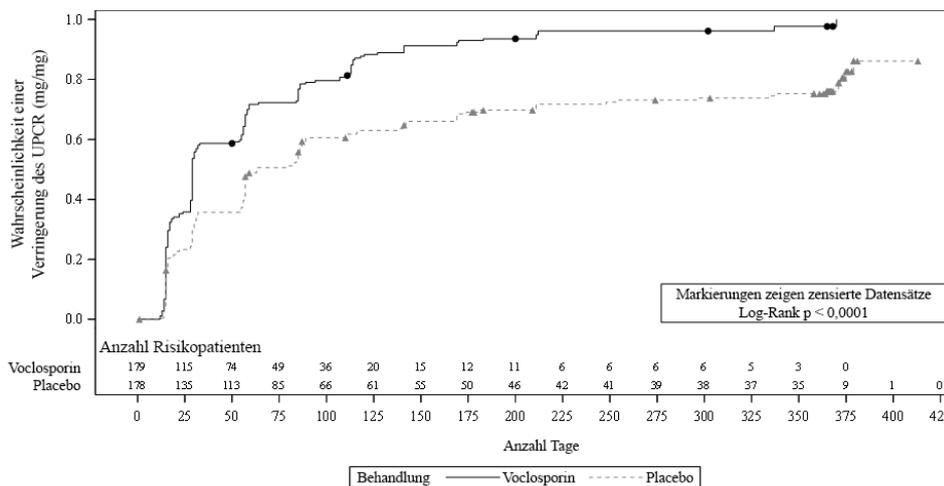
2,02; 95 %-KI: 1,51, 2,70;  $p < 0,001$ ).

**Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit (Tage) bis UPCR  $\leq 0,5$  mg/mg**



Die Zeit bis zur Verringerung der UPCR um 50 % war im Voclosporin-Arm signifikant kürzer als im Placebo-Arm (HR 2,05; 95 %-KI: 1,62, 2,60;  $p < 0,001$ ). Mediane Zeit zur Verringerung der UPCR um 50 % betrug 29 Tage unter Voclosporin und 63 Tage unter Placebo (Abbildung 2).

**Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit (Tage) bis zur Verringerung der UPCR um 50 % gegenüber Ausgangswert**



Bei mehr als 80 % der Patienten in der Studie AURORA 1 wurde in Woche 24 eine Verringerung der Dosis oraler Kortikosteroide auf  $\leq 2,5$  mg/Tag erreicht und diese Dosis wurde in Woche 52 bei mehr als 75 % der Patienten beibehalten.

### Phase-3-Studie AURORA 2

Die Studie AURORA 2 war eine Fortsetzungsstudie zur Einschätzung der Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Voclosporin bei Patienten, die die Behandlung in der Studie AURORA 1 abgeschlossen hatten. Patienten behielten das Behandlungsschema und die Dosis von Voclosporin ( $n = 116$ ) oder Placebo ( $n = 100$ ) wie am Ende von AURORA 1 bei und setzten die Behandlung bis zu 2 Jahre lang fort. Mehr als 85 % der Patienten durchliefen die Studie vollständig (Voclosporin: 87,1 %; Placebo: 85,0 %); 79,3 % der mit Voclosporin behandelten Patienten und 73 % der Patienten, die Placebo erhielten, erhielten zum Studienende hin noch immer die Behandlung.

Der Anteil der Patienten mit renalem Ansprechen im Monat 36 betrug in der Studie AURORA 1 (ITT) 33 % (59/179) in der Voclosporin-Gruppe und 22 % (39/178) in der Placebo-Gruppe bzw. in der

Studie AURORA 2 (ITT) 51 % (59/116) in der Voclosporin-Gruppe und 39 % (39/100) in der Placebo-Gruppe.

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Lupkynis eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei LN gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

### Resorption

Nach der oralen Gabe (zweimal täglich 23,7 mg Voclosporin) beträgt die mediane Zeit zum Erreichen der maximalen Konzentration im Vollblut ( $C_{max}$ ) 1,5 Stunden (Bereich: 0,75 Stunden bis 2 Stunden). Bei einem Dosierungsschema von zwei Dosen täglich erreicht Voclosporin den *Steady state* nach 6 Tagen, und im Vergleich zu einer Einzeldosis wird Voclosporin um etwa das 2-Fache angereichert. Im *Steady state* betragen die mittlere  $C_{max}$  von Voclosporin im Vollblut 120 ng/ml (32 % Variationskoeffizient) und die Talspiegel vor Dosisgabe 15,0 ng/ml (49 % Variationskoeffizient). *In-vitro*-Daten geben keine eindeutige Auskunft darüber, ob Voclosporin ein Substrat der Effluxtransporter P-gp oder BCRP ist. Klinisch relevante Auswirkungen von P-gp-/BCRP-Hemmern sind jedoch nicht zu erwarten.

Die gleichzeitige Anwendung von Voclosporin mit Nahrung verringert sowohl Resorptionsrate als auch -ausmaß.  $C_{max}$  und AUC von Voclosporin wurden bei Einnahme mit einer fettreichen Mahlzeit um 53 % bzw. 25 % verringert, während sie bei einer fettarmen Mahlzeit um 29 % bzw. 15 % verringert wurden. Diese Änderungen wurden nicht als klinisch bedeutsam angesehen. Voclosporin kann daher zu einer Mahlzeit oder unabhängig davon eingenommen werden.

### Verteilung

Voclosporin wird zu 97 % an Plasmaproteine gebunden. Voclosporin verteilt sich in hohem Maße in den roten Blutzellen und die Verteilung zwischen Vollblut und Plasma ist konzentrations- und temperaturabhängig. Eine pharmakokinetische Populationsanalyse ergab bei Patienten ein scheinbares Verteilungsvolumen ( $V_{ss}/F$ ) von 2 154 l.

### Biotransformation

Voclosporin wird in hohem Maße in oxidative Metaboliten metabolisiert, vornehmlich durch CYP3A4. Nach einer Einzeldosis von [ $^{14}C$ ]-Voclosporin ist Voclosporin die hauptsächlich zirkulierende Komponente. Ein Hauptmetabolit wurde im humanen Vollblut festgestellt und stellte 16,7 % der Gesamtexposition dar. Es ist nicht zu erwarten, dass der Hauptmetabolit zur pharmakologischen Aktivität von Voclosporin beiträgt, da dessen Wirkstärke in einem Lymphozyten-Proliferationsassay achtmal geringer ausfiel und er zu einer niedrigeren Exposition führt als Voclosporin.

### Elimination

Die mittlere scheinbare *Clearance* im *Steady state* ( $CL_{ss}/F$ ) nach Gabe von zweimal täglich 23,7 mg Voclosporin beträgt 63,6 l/h (37,5 % Variationskoeffizient). Die mittlere terminale Halbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) im *Steady state* beträgt ungefähr 30 Stunden (Bereich: 24,9 Stunden bis 36,5 Stunden).

Nach oraler Gabe einer Einzeldosis von 70 mg [ $^{14}C$ ]-Voclosporin wurden 94,8 % der Radioaktivität 168 Stunden nach Dosisgabe wiedergefunden: 92,7 % wurden in den Fäzes (einschließlich 5 % als unverändertes Voclosporin) und 2,1 % im Urin (einschließlich 0,25 % als unverändertes Voclosporin) wiedergefunden.

## Linearität/Nicht-Linearität

Bei gesunden Freiwilligen wurde am unteren Ende des untersuchten Dosisbereichs (zweimal täglich 0,25 mg/kg bis 1,5 mg/kg) eine Nicht-Linearität zwischen Dosis und Exposition beobachtet, was einen relativ geringen Effekt auf die Pharmakokinetik hatte. Der Faktor der Dosisproportionalität lag stets unterhalb 1,5. Diese Nicht-Linearität wurde nicht im Dosisbereich, der bei LN-Patienten untersucht wurde, festgestellt.

## Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

### *Nierenfunktionsstörung*

In klinischen Studien wurde die Nierenfunktion anhand der eGFR überwacht und die Dosierung wurde anhand eines vordefinierten Prüfplans zur Dosisanpassung angepasst. In die Studie eingeschlossene LN-Patienten wiesen zu Beginn eine eGFR > 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> auf. Dosisanpassungen sind anhand der in Tabelle 1 zusammengefassten Empfehlungen vorzunehmen.

Eine spezifische Studie zur Nierenfunktionsstörung ergab, dass nach Einzel- und Mehrfachdosen von Voclosporin bei Freiwilligen mit leichter (Kreatinin-Clearance [CL<sub>Cr</sub>] 60 ml/min bis 89 ml/min, geschätzt anhand Cockcroft-Gault-Formel) und mittelschwerer (CL<sub>Cr</sub> 30 ml/min bis 59 ml/min) Nierenfunktionsstörung C<sub>max</sub> und AUC vergleichbar waren mit denen bei Freiwilligen mit normaler Nierenfunktion (CL<sub>Cr</sub> ≥ 90 ml/min). Nach einer Einzeldosis Voclosporin bei Freiwilligen mit schwerer Nierenfunktionsstörung (CL<sub>Cr</sub> < 30 ml/min) erhöhten sich die Werte von C<sub>max</sub> und AUC um das 1,5-Fache bzw. 1,7-Fache. Die Auswirkung einer terminalen Nierenerkrankung (ESRD) mit oder ohne Hämodialyse auf die Pharmakokinetik von Voclosporin ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.2).

### *Leberfunktionsstörung*

Eine spezifische Studie zur Leberfunktionsstörung verglich die systemische Exposition gegenüber Voclosporin bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A bzw. B) mit gesunden Kontrollpersonen mit normaler Leberfunktion. Bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Leberfunktionsstörung erhöhten sich C<sub>max</sub> und AUC<sub>0-48</sub> von Voclosporin um das 1,5-Fache bzw. um ungefähr das 2-Fache (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) wurde Voclosporin nicht untersucht und seine Anwendung bei diesen Patienten wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

### *Alter, Geschlecht, Ethnie und Körpergewicht*

Eine pharmakokinetische Populationsanalyse, die die Auswirkungen von Alter, Geschlecht, Ethnie und Körpergewicht untersuchte, zeigte keinen klinisch signifikanten Einfluss dieser Kovariaten auf die Voclosporin-Exposition.

### *Stillzeit*

Nach einer Einzeldosis von 23,7 mg Voclosporin bei stillenden Probandinnen (siehe Abschnitt 4.6) wurden innerhalb von 48 Stunden im Durchschnitt 0,00472 mg Voclosporin in die Muttermilch ausgeschieden, 80 % davon innerhalb von 12 Stunden. Die Daten zeigten, dass das Verhältnis für die Voclosporin-Exposition in Milch zu mütterlichem Blut im Bereich von 0,42 zu 0,95 lag. Bei einer Muttermilchaufnahme von 200 ml/kg/Tag betrug die höchste relative Dosis für den Säugling 1,4 % der gewichtsabhängigen mütterlichen Dosis.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Folgende Nebenwirkungen wurden nicht in klinischen Studien beobachtet, traten aber bei Tieren nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auf und sind als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten:

Tierexperimentelle Studien mit wiederholter Gabe haben neurohistologische Befunde in Form von Gliose und perivaskulären Infiltraten im Gehirn und Rückenmark bei Ratten, jedoch nicht bei Hunden oder Affen, gezeigt. Diese Befunde zeigten sich nicht bei Dosen, die ungefähr dem 0,3-Fachen der maximal empfohlenen Dosis beim Menschen (*maximum recommended human dose*, MRHD) von

zweimal täglich 23,7 mg Voclosporin, bezogen auf Arzneimittel-Exposition (AUC), entsprachen.

In einer 39-wöchigen Studie zur oralen Toxikologie mit Javaneraffen traten maligne Lymphome bei einer Dosis von 150 mg/kg/Tag auf (ungefähr das 4-Fache bzw. 7-Fache der MRHD bezogen auf Arzneimittel-Exposition [AUC] bei männlichen bzw. weiblichen Tieren). Bei dieser Dosis zeigten die Affen ein hohes Ausmaß an Immunsuppression in Form einer maximalen Hemmung von Calcineurin ( $E_{max}$ ) um mehr als 80 %. Die Dosis, bei der keine schädigende Wirkung beobachtet wird (*no-observed-adverse-effect level*, NOAEL), lag bei diesem Befund bei 75 mg/kg/Tag (ungefähr das 4-Fache der MRHD bezogen auf Arzneimittel-Exposition [AUC] bei männlichen bzw. weiblichen Tieren).

In konventionellen Genotoxizitätsstudien wurden keine mutagenen oder genotoxischen Wirkungen von Voclosporin beobachtet.

In einer 2-jährigen Kanzerogenitätsstudie mit oralem Voclosporin an Mäusen wurde unter der höchsten getesteten Dosis (30 mg/kg/Tag; ungefähr das 7,5-Fache der MRHD bezogen auf Arzneimittel-Exposition [AUC]) ein Anstieg der Inzidenz von malignen Lymphomen beobachtet. Dieses Ergebnis wird als sekundäre Folge der durch Voclosporin verursachten Immunsuppression angesehen. Der NOAEL betrug 10 mg/kg/Tag (ungefähr das 1-Fache der MRHD bezogen auf Arzneimittel-Exposition [AUC]).

In einer Studie zur Zeugungsfähigkeit von Ratten wurden bei einer 50:50-Mischung aus Voclosporin und dessen cis-Isomer bei einer Dosis von 25 mg/kg/Tag Verringerungen beim Gewicht der männlichen Fortpflanzungsorgane festgestellt, einschließlich Nebenhodenschwanz, Nebenhoden, Samenbläschen, Prostata und Hoden. Der NOAEL lag bei diesen Befunden bei 10 mg/kg/Tag (ungefähr das 5-Fache der MRHD bezogen auf Arzneimittel-Exposition [AUC]). Paarungsverhalten und Fortpflanzungsparameter, Spermienmotilität, -anzahl und -dichte, Anzahl der Brunstzyklen innerhalb von 14 Tagen und Kaiserschnitt-Parameter waren nicht beeinflusst. Eine Abnahme des Gewichts von Prostata und Hoden wurde auch in den 13-wöchigen und 26-wöchigen Toxizitätsstudien bei wiederholter Gabe einer 50:50-Mischung aus Voclosporin und dessen cis-Isomer in oralen Dosen von 25 mg/kg/Tag bzw. 10 mg/kg/Tag (oder dem 18-Fachen bzw. 7-Fachen der MRHD bezogen auf Arzneimittel-Exposition [AUC]) beobachtet. In der 26-wöchigen Studie mit wiederholter Gabe lag der NOAEL bei diesen Effekten bei 2,5 mg/kg/Tag (ungefähr das 1-Fache der MRHD bezogen auf Arzneimittel-Exposition [AUC]).

Studien zur embryo-fetalen Entwicklung wurden mit der 50:50-Mischung aus Voclosporin und dessen cis-Isomer sowohl bei Ratten als auch Kaninchen und mit Voclosporin bei Kaninchen durchgeführt. Eine embryo-fetale Toxizität wurden nur bei Dosen beobachtet, die auch maternal toxische Wirkungen zeigten (Dosen, die bei Ratten bzw. Kaninchen ungefähr dem 15-Fachen bzw. 1-Fachen der MRHD, bezogen auf Arzneimittel-Exposition [AUC], entsprachen). Die maternalen Auswirkungen beinhalteten Änderungen beim Körpergewicht und/oder geschwollene Milchdrüsen, während die fetalen Auswirkungen in einer leichten Verringerung des Körpergewichts und damit verbundenen skelettalen Entwicklungsvariationen bestanden. In den Studien wurden keine Fehlbildungen beobachtet. Der NOAEL lag bei Ratten bei 10 mg/kg/Tag bzw. bei Kaninchen bei 1 mg/kg/Tag (ungefähr das 7-Fache bzw. 0,01-Fache der MRHD bezogen auf Arzneimittel-Exposition [AUC] bei Ratten bzw. Kaninchen).

In einer prä- und postnatalen Entwicklungsstudie mit Ratten verzögerte eine maternale Toxizität, die bei einer Dosis von 25 mg/kg/Tag einer 50:50-Mischung aus Voclosporin und dessen cis-Isomer (ungefähr das 17-Fache der MRHD bezogen auf Arzneimittel-Exposition [AUC]) auftrat, den Geburtsvorgang (Dystokie), was zu einer Verringerung der mittleren Gesamtzahl der geborenen Jungtiere und überlebenden Jungtiere pro Wurf führte. Diese Dosis ging einher mit maternaler Toxizität in Form einer verringerten Körpergewichtszunahme. Bei Dosierungen, die ungefähr dem 3-Fachen der MRHD und weniger entsprachen (bezogen auf Arzneimittel-Exposition [AUC] bei maternaler oraler NOAEL-Dosis von 10 mg/kg/Tag), wurden bei Muttertieren oder deren Jungtieren keine Nebenwirkungen beobachtet. Es kam zu keinen Auswirkungen auf die Verhaltens- und körperliche Entwicklung oder das Fortpflanzungsvermögen der männlichen oder weiblichen Jungtiere.

Die Dosis, die keine Auswirkung auf Geburt und Überleben der Jungtiere hatte, betrug 10 mg/kg/Tag.

Nach oraler Gabe von [<sup>14</sup>C]-Voclosporin an säugende Ratten fand sich die vom Arzneimittel stammende Radioaktivität rasch in der Muttermilch wieder. Wenn ein Arzneimittel in tierischer Muttermilch vorhanden ist, ist es wahrscheinlich, dass es auch in menschlicher Muttermilch vorkommt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Kapselinhalt

Ethanol  
Tocofersolan  
Polysorbat 40  
Mittelkettige Triglyceride

#### Kapselhülle

Gelatine  
Sorbitol  
Glycerol  
Gereinigtes Wasser  
Titandioxid (E 171)  
Eisen(III)-oxid (E 172)  
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H<sub>2</sub>O (E 172)

#### Verarbeitungshilfsstoffe

(3-*sn*-Phosphatidyl)cholin (Soja)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

In der Originalblisterpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Die Weichkapseln sind erhältlich in kaltgeformten Aluminium-Blisterpackungen, deren beschichtete Rückseite und Vorderseite mit Hitze verschweißt sind. Jede Blisterpackung enthält 18 Weichkapseln. Ein Umkarton enthält 180 oder 576 Weichkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

**8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/22/1678/001 (180 Weichkapseln)  
EU/1/22/1678/002 (576 Weichkapseln)

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. September 2022

**10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

**A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

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

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschrieben und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

### UMKARTON

#### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lupkynis 7,9 mg Weichkapseln  
Voclosporin

#### 2. WIRKSTOFF

Eine Weichkapsel enthält 7,9 mg Voclosporin.

#### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Alkohol (Ethanol), Sorbitol und kann Spuren von (3-*sn*-Phosphatidyl)cholin (Soja) enthalten.

#### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Weichkapsel  
180 Weichkapseln  
576 Weichkapseln

#### 5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen.  
Weichkapseln unzerkaut schlucken.  
Packungsbeilage beachten.

#### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

#### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

#### 8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

#### 9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalblisterpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/22/1678/001 (180 Weichkapseln)  
EU/1/22/1678/002 (576 Weichkapseln)

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Lupkynis 7,9 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN**

**BLISTERPACKUNG**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Lupkynis 7,9 mg Kapsel  
voclosporin

**2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Otsuka

**3. VERFALLDATUM**

EXP

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Lot

**5. WEITERE ANGABEN**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Lupkynis 7,9 mg Weichkapseln

#### Voclosporin

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Lupkynis und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Lupkynis beachten?
3. Wie ist Lupkynis einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Lupkynis aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Lupkynis und wofür wird es angewendet?

Lupkynis enthält den Wirkstoff Voclosporin. Es wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen ab 18 Jahren mit Lupus-Nephritis (eine durch Lupus erythematoses verursachte Nierenentzündung).

Der in Lupkynis enthaltene Wirkstoff gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die Calcineurin-Inhibitoren genannt und zur Kontrolle der körpereigenen Immunantwort angewendet werden (Immunsuppressiva). Beim Lupus erythematoses greift das Immunsystem (das natürliche Verteidigungssystem des Körpers) irrtümlicherweise Teile des eigenen Körpers an, darunter die Nieren (Lupus-Nephritis). Durch Verringerung der Antwort des Immunsystems senkt das Arzneimittel die Entzündung Ihrer Nieren und verringert die Symptome wie Schwellung von Beinen, Knöcheln oder Füßen, Bluthochdruck oder Müdigkeit und verbessert außerdem die Funktion Ihrer Nieren.

#### 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Lupkynis beachten?

##### Lupkynis darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Voclosporin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, wie etwa Ketoconazol-Tabletten (zur Behandlung des Cushing-Syndroms, bei dem der Körper übermäßig viel Cortisol produziert), Itraconazol oder Clarithromycin (zur Behandlung bestimmter durch Pilze und Bakterien verursachter Infektionen).

## **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Lupkynis einnehmen, wenn folgendes auf Sie zutrifft:

- Wenn sich Ihre Nierenerkrankung verschlimmert, muss die Dosis Ihres Arzneimittels eventuell geändert werden. Ihr Arzt wird regelmäßig die Funktion Ihrer Nieren überprüfen.
- Wenn Sie Risikofaktoren für eine Aplasie der roten Blutkörperchen (Erythroblastopenie, PRCA) haben - eine seltene Erkrankung, bei der das Knochenmark nicht genügend rote Blutkörperchen bildet. Solche Risikofaktoren sind eine frühere Infektion mit dem Parvovirus B19 oder andere Behandlungen in der Vergangenheit, die eine PRCA verursachen können.
- Wenn Sie unter hohem Blutdruck leiden oder ein solcher entsteht. Ihr Arzt wird Ihren Blutdruck im ersten Monat alle zwei Wochen und danach in regelmäßigen Abständen überprüfen. Eventuell wird Ihr Arzt Ihnen ein Arzneimittel zur Senkung des Blutdrucks geben oder Sie anweisen, die Einnahme von Lupkynis zu beenden.
- Dieses Arzneimittel kann das Risiko für Erkrankungen des Nervensystems, wie Kopfschmerzen, Zittern, Sehstörungen, Krampfanfälle, Verwirrtheit oder Schwäche in einem oder mehreren Gliedmaßen, erhöhen. Tritt bei Ihnen eines dieser neuen Symptome auf oder verschlimmern sich bestehende Symptome, kann Ihr Arzt entscheiden, die Einnahme dieses Arzneimittels zu beenden oder dessen Dosis zu verringern (siehe Abschnitt 4).
- Wenn Sie vorhaben, geimpft zu werden, oder in den letzten 30 Tagen geimpft wurden. Dieses Arzneimittel kann die Reaktion auf Impfungen beeinflussen und während der Behandlung mit diesem Arzneimittel kann die Wirksamkeit einer Impfung verringert sein.
- Wenn Sie früher plötzlich auftretende, lebensbedrohliche, allergische Reaktionen (anaphylaktische Reaktionen) gegen Soja oder Erdnüsse entwickelt haben, dürfen Sie dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel kann den Kaliumspiegel in Ihrem Blut erhöhen, was schwerwiegende Folgen haben und eine Behandlung erfordern kann. Ihr Arzt wird während der Behandlung regelmäßig Ihren Kaliumspiegel überprüfen.

Dieses Arzneimittel wurde nicht bei Patienten mit schweren Leberproblemen untersucht und wird bei diesen Patienten daher nicht empfohlen.

Dieses Arzneimittel kann die elektrische Aktivität Ihres Herzens beeinflussen (QT-Verlängerung). Dies kann zu ernsthaften Herzrhythmusstörungen führen. Frühe Symptome sind Schwindelgefühl und Ohnmacht.

## **Sonnenlicht und UV-Licht**

Dieses Arzneimittel kann das Risiko für die Entstehung bestimmter Krebsformen erhöhen, insbesondere von Hautkrebs. Sie sollten Sonnenlicht und UV-Strahlen meiden oder sich diesen nur kurz aussetzen, indem Sie geeignete schützende Kleidung tragen und häufig Sonnenschutzcreme mit hohem Lichtschutzfaktor auftragen.

## **Infektionen**

Dieses Arzneimittel kann das Risiko für die Entstehung von Infektionen erhöhen, von denen einige schwerwiegend oder sogar tödlich verlaufen können. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie Anzeichen einer Infektion, wie z. B. Fieber, Schüttelfrost oder Halsschmerzen haben. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie die Einnahme dieses Arzneimittels beenden müssen (siehe Abschnitt 4).

## **Kinder und Jugendliche**

Wenn Sie jünger als 18 Jahre sind, dürfen Sie dieses Arzneimittel nicht einnehmen, da die Anwendung in dieser Altersgruppe nicht untersucht wurde.

## **Ältere Patienten**

Wenn Sie älter als 75 Jahre sind, wird die Einnahme dieses Arzneimittels nicht empfohlen, da die Anwendung in dieser Altersgruppe nicht untersucht wurde.

### **Einnahme von Lupkynis zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Es ist besonders wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie Folgendes einnehmen:

- Arzneimittel zur Behandlung von Pilzinfektionen, wie Itraconazol und Fluconazol,
- Arzneimittel zur Behandlung des Cushing-Syndroms (bei dem der Körper übermäßig viel Cortisol produziert), wie Ketoconazol-Tabletten,
- Arzneimittel zur Behandlung von hohem Blutdruck oder Herzproblemen, wie Digoxin, Diltiazem und Verapamil,
- Arzneimittel zur Vermeidung der Bildung von Blutgerinnseln, wie Dabigatranetexilat,
- Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie, wie Carbamazepin und Phenobarbital,
- Pflanzliche Präparate, die Johanniskraut enthalten, zur Behandlung von leichten Depressionen,
- Arzneimittel zur Linderung von Symptomen, die mit jahreszeitlich bedingter allergischer Entzündung der Nasenschleimhaut einhergehen, wie Fexofenadin,
- Antibiotika zur Behandlung von bakteriellen Infektionen, wie Rifampicin, Clarithromycin und Erythromycin,
- Arzneimittel zur Senkung von Cholesterin, wie Simvastatin, Atorvastatin, Rosuvastatin und Pravastatin,
- Arzneimittel zur Behandlung von HIV-Infektionen, wie das gegen Retroviren wirksame Efavirenz.

### **Einnahme von Lupkynis zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken**

Dieses Arzneimittel kann zu einer Mahlzeit oder unabhängig davon eingenommen werden. Vermeiden Sie es während der Behandlung mit diesem Arzneimittel Grapefruits zu essen oder Grapefruitsaft zu trinken, da dies die Wirkung des Arzneimittels beeinflussen kann.

### **Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit**

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Dieses Arzneimittel wird während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, nicht empfohlen.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie stillen. Dieses Arzneimittel kann in die Muttermilch übergehen und es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel Auswirkungen auf Ihr Baby haben kann. Ihr Arzt wird mit Ihnen besprechen, ob Sie die Behandlung mit diesem Arzneimittel beenden sollten, während Sie stillen, oder ob Sie abstillen sollten.

Bisher liegen keine Erfahrungen zur Wirkung dieses Arzneimittels auf die Fortpflanzungsfähigkeit beim Menschen vor.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es wird nicht erwartet, dass Lupkynis einen Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben wird.

### **Lupkynis enthält Alkohol**

Dieses Arzneimittel enthält 21,6 mg Alkohol (Ethanol) pro Kapsel. Eine Dosis aus 3 Kapseln Lupkynis enthält daher 64,8 mg Ethanol, was weniger als 2 ml Bier oder 1 ml Wein entspricht. Die geringe Alkoholmenge in diesem Arzneimittel hat keine wahrnehmbaren Auswirkungen.

### **Lupkynis enthält Sorbitol**

Dieses Arzneimittel enthält 28,7 mg Sorbitol pro Kapsel.

### **Lupkynis kann Sojalecithin enthalten**

Dieses Arzneimittel kann Spuren von Sojalecithin enthalten. Es darf nicht eingenommen werden, wenn Sie gegenüber Soja oder Erdnuss anaphylaktische Reaktionen entwickeln.

### 3. Wie ist Lupkynis einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene Dosis von Lupkynis beträgt zweimal täglich drei Kapseln, die eingenommen werden.

Die Kapseln müssen im Ganzen geschluckt werden und können mit oder ohne Nahrung eingenommen werden.

Nehmen Sie die Tagesdosen immer zur gleichen Tageszeit ein. Zwischen den Dosen müssen mindestens 8 Stunden liegen, idealerweise sollten die Einnahmen jedoch 12 Stunden auseinanderliegen (beispielsweise 8 Uhr morgens und 20 Uhr abends).

Dieses Arzneimittel muss in Kombination mit einem anderen immunsupprimierenden Arzneimittel namens Mycophenolat-Mofetil angewendet werden.

#### **Wenn Sie eine größere Menge von Lupkynis eingenommen haben, als Sie sollten**

Wenn Sie versehentlich zu viele Kapseln eingenommen haben, informieren Sie sofort Ihren Arzt oder die Notaufnahme des nächstgelegenen Krankenhauses. Symptome einer Überdosierung sind beispielsweise ein schneller Herzschlag und Muskelzittern (unkontrollierbares Zittern oder Schütteln eines oder mehrerer Körperteile).

#### **Wenn Sie die Einnahme von Lupkynis vergessen haben**

Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, nehmen Sie diese möglichst bald und innerhalb von 4 Stunden nach dem vergessenen Zeitpunkt ein. Sind bereits mehr als 4 Stunden nach dem Zeitpunkt vergangen, an dem das Arzneimittel normalerweise hätte eingenommen werden sollen, lassen Sie diese Dosis aus und nehmen Sie die nächste reguläre Dosis zum üblichen geplanten Zeitpunkt ein. Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

#### **Wenn Sie die Einnahme von Lupkynis abbrechen**

Brechen Sie die Behandlung nicht ab, außer Ihr Arzt hat es verordnet.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Die folgenden Nebenwirkungen können bei Einnahme dieses Arzneimittels auftreten:

#### **Schwerwiegende Nebenwirkungen**

Wenn diese auftreten, holen Sie sofort medizinischen Rat ein, da Ihr Arzt Sie auffordern kann, dieses Arzneimittel abzusetzen oder die Dosis zu verringern.

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Symptome einer Infektion (wie Fieber, Körperschmerzen, Müdigkeitsgefühl, Husten oder Niesen, Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall).

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Neu auftretende Symptome, die auf Nerven- oder Gehirnprobleme hindeuten, wie zum Beispiel Krampfanfälle.

## **Andere Nebenwirkungen**

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Infektion im oberen Brustbereich
- Rückgang der Zahl roter Blutkörperchen, was zu blasser Hautfarbe, Schwächegefühl oder Atemlosigkeit führen kann (Anämie)
- Kopfschmerzen
- erhöhter Blutdruck
- Husten
- Durchfall
- Bauchschmerzen
- Veränderung Ihrer Nierenfunktion, die zu einer Verringerung der von Ihnen produzierten Urinmenge führen und neue oder sich verschlimmernde Schwellungen an Ihren Beinen oder Füßen verursachen kann.

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Fieber, Husten, schwere oder schmerzhaftes Atmung, Pfeifatmung, Schmerzen im Brustkorb beim Atmen (mögliche Symptome einer Lungenentzündung)
- Infektionen, verursacht entweder durch Bakterien, wie Harnwegsinfektionen, oder durch Viren, wie Gürtelrose
- Entzündung des Magens und Darms
- Grippe
- erhöhte Kaliumspiegel in Bluttests
- verminderter Appetit
- Muskelzittern
- Übelkeit
- ungewöhnliche Schwellung, Blutung und/oder Entzündung des Zahnfleisches
- Mundgeschwüre
- Verdauungsprobleme
- Haarausfall
- übermäßiger und/oder ungewöhnlicher Haarwuchs an irgendeiner Körperstelle.

**Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Überempfindlichkeit.

## **Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## **5. Wie ist Lupkynis aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Blisterpackung nach „verwendbar bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

In der Originalblisterpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Lupkynis enthält

- Der Wirkstoff ist: Voclosporin. Jede Weichkapsel Lupkynis enthält 7,9 mg Voclosporin.
- Die sonstigen Bestandteile sind:  
*Kapselinhalt:* Ethanol, Tocofersolan, Polysorbat 40 und mittelkettige Triglyceride  
*Kapselhülle:* Gelatine, Sorbitol, Glycerol, gereinigtes Wasser, Titandioxid (E 171), Eisen(III)-oxid (E 172), Eisen(III)-hydroxid-oxid × H<sub>2</sub>O (E 172)  
*Verarbeitungshilfsstoff:* (3-*sn*-Phosphatidyl)cholin (Soja)

### Wie Lupkynis aussieht und Inhalt der Packung

Lupkynis 7,9 mg rosa-/orangefarbene Weichkapseln sind etwa 13 mm × 6 mm groß und in Blisterpackungen verpackt. Jede Blisterpackung enthält 18 Weichkapseln. Ein Umkarton enthält 180 oder 576 Weichkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### Pharmazeutischer Unternehmer

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

### Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

#### **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.  
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

**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

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

**Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

#### **ANHANG IV**

### **WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND GRÜNDE FÜR DIE ÄNDERUNG DER BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG<EN> FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts <zum PSUR><zu den PSURs> für Voclosporin zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

Angesichts der verfügbaren Daten zu Überempfindlichkeit aus klinischen Prüfungen und aus Berichten bei Anwendung nach der Marktzulassung, einschließlich 10 Fällen mit einer engen zeitlichen Beziehung, 6 Fällen mit einer positiven Dechallenge und 2 Fällen mit einer positiven Rechallenge, hält der PRAC einen kausalen Zusammenhang zwischen Voclosporin und Überempfindlichkeit zumindest für eine begründete Möglichkeit.

Angesichts der verfügbaren Daten zu Pneumonie aus klinischen Prüfungen und aus Berichten bei Anwendung nach der Marktzulassung, einschließlich 24 Fällen mit einer engen zeitlichen Beziehung, und in Anbetracht eines plausiblen Wirkmechanismus hält der PRAC einen kausalen Zusammenhang zwischen Voclosporin und Pneumonie zumindest für eine begründete Möglichkeit.

Angesichts der verfügbaren Daten zu Mundulzeration aus klinischen Prüfungen und aus Berichten bei Anwendung nach der Marktzulassung, einschließlich 11 Fällen mit einer engen zeitlichen Beziehung, hält der PRAC einen kausalen Zusammenhang zwischen Voclosporin und Mundulzeration zumindest für eine begründete Möglichkeit.

Der PRAC kommt zu dem Schluss, dass die Produktinformation von Arzneimitteln, die Voclosporin enthalten, entsprechend zu ergänzen ist.

Nach Prüfung der Empfehlung des PRAC stimmt der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung der Empfehlung des PRAC zu.

## **Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung<en> für das Inverkehrbringen**

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Voclosporin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis <des Arzneimittels, das><der Arzneimittel, die> Voclosporin <enthält><enthalten>, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung<en> für das Inverkehrbringen zu ändern.