

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lupkynis 7,9 mg cápsulas blandas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula blanda contiene 7,9 mg de voclosporina (voclosporin).

Excipientes con efecto conocido

Cada cápsula blanda contiene 21,6 mg de etanol y 28,7 mg de sorbitol. Lupkynis puede contener trazas de lecitina de soja, ver sección 4.4.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula blanda (cápsula).

Cápsulas blandas ovaladas de color rosa/naranja que miden aproximadamente 13 mm × 6 mm.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Lupkynis está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con nefritis lúpica (NL) activa de clase III, IV o V (incluidas las clases mixtas III/V y IV/V) en combinación con micofenolato de mofetilo.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Lupkynis debe ser iniciado y supervisado por un médico cualificado con experiencia en el diagnóstico y tratamiento de la nefritis lúpica.

Posología

La dosis recomendada es de 23,7 mg (tres cápsulas blandas de 7,9 mg) dos veces al día.

Se recomienda que Lupkynis se administre de forma continua lo más cerca posible a una pauta cada 12 horas y con un mínimo de 8 horas entre cada dosis. Si se omite una dosis, se debe tomar tan pronto como sea posible dentro de las 4 horas siguientes a la de la dosis omitida; más allá del plazo de 4 horas, la siguiente dosis normal se debe tomar a la hora habitual programada. La siguiente dosis no se debe duplicar.

Lupkynis se debe utilizar en combinación con micofenolato de mofetilo.

Los médicos deben evaluar la eficacia del tratamiento en un punto temporal de al menos 24 semanas y hacer un análisis apropiado del riesgo-beneficio para la continuación del tratamiento.

Ajuste de la dosis en función de la TFGe

Se recomienda establecer una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) de referencia antes de

iniciar el tratamiento con voclosporina, y evaluar cada dos semanas durante el primer mes y, a partir de entonces, cada cuatro semanas.

Se requieren ajustes de la dosis para aquellas personas cuya TFGe se confirme reducida (es decir, dos evaluaciones consecutivas en 48 horas) y por debajo de 60 ml/minuto/1,73 m². Si la TFGe sigue siendo ≥ 60 ml/minuto/1,73 m² no es necesario modificar la dosis (ver tabla 1).

Tabla 1: Ajustes recomendados de la dosis en función de la TFGe

Disminución confirmada de la TFGe con respecto al valor inicial¹	Recomendación
≥ 30 % de reducción	Suspender la administración de voclosporina. Reiniciar el tratamiento tras la recuperación de la TFGe con una dosis de 7,9 mg (1 cápsula) dos veces al día y aumentar la dosis según la tolerabilidad de la función renal.
> 20 % y < 30 % de reducción	Reducir la dosis de voclosporina en 7,9 mg (1 cápsula) dos veces al día. Volver a hacer la prueba en dos semanas; si la disminución de la TFGe no se ha recuperado, volver a reducir la dosis en 7,9 mg (una cápsula) dos veces al día.
≤ 20 % de reducción	Mantener la dosis actual y supervisar.

¹ Si la TFGe sigue siendo ≥ 60 ml/minuto/1,73 m² no es necesario adoptar medidas.

Se recomienda reevaluar a los pacientes que requieran una reducción de la dosis para determinar la recuperación de la TFGe en un plazo de dos semanas. Para aquellos pacientes a quienes se les disminuyó la dosis debido a la reducción de la TFGe, se debe considerar el aumento de la dosis en 7,9 mg dos veces al día por cada medición de la TFGe que sea ≥ 80 % del valor inicial; no se debe superar la dosis inicial.

Administración concomitante con inhibidores moderados de CYP3A4

Cuando se administra Lupkynis de forma concomitante con inhibidores moderados del citocromo P450 (CYP)3A4 (p. ej., verapamilo, fluconazol o diltiazem), la dosis diaria se debe reducir a 15,8 mg por la mañana y 7,9 mg por la noche (ver sección 4.5).

Deterioro hepático

En pacientes con deterioro hepático leve y moderado (clases A y B de Child-Pugh, respectivamente), la dosis inicial recomendada es de 15,8 mg dos veces al día. No se ha evaluado el efecto de voclosporina en pacientes con deterioro hepático grave (clase C de Child-Pugh), por lo que no se recomienda su uso en esta población de pacientes (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Deterioro renal

Se recomienda una cuidadosa supervisión de la función renal (ver tabla 1 y sección 4.4). Se dispone de datos limitados sobre el uso de Lupkynis en pacientes con una TFGe basal de 30 a < 45 ml/minuto/1,73 m². Únicamente se recomienda utilizar Lupkynis en estos pacientes si el beneficio supera el riesgo, y a una dosis inicial de 23,7 mg dos veces al día.

Lupkynis no se ha estudiado en pacientes con deterioro renal grave (TFGe < 30 ml/minuto/1,73 m²) y no se recomienda en estos pacientes a menos que el beneficio supere el riesgo. Si se utiliza, la dosis inicial recomendada es de 15,8 mg dos veces al día (ver sección 5.2).

Pacientes de edad avanzada

Los datos son limitados en pacientes mayores de 65 años de edad con nefritis lúpica (NL), y no se dispone de datos en pacientes mayores de 75 años. Lupkynis no está recomendado en pacientes mayores de 75 años (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Lupkynis en niños y adolescentes de 5 a 18 años. No se dispone de datos.

El uso de Lupkynis en niños menores de 5 años para la indicación de nefritis lúpica no es apropiado.

Forma de administración

Vía oral.

Las cápsulas blandas se deben tragar enteras y se pueden tomar con o sin alimentos. Se recomienda no tomar Lupkynis con pomelo o zumo de pomelo (ver sección 4.5).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

La administración concomitante de voclosporina con inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, itraconazol o claritromicina) (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Linfomas y otros tumores malignos

Los inmunosupresores aumentan el riesgo de presentar linfomas y otros tumores malignos, especialmente de la piel. Se recomienda a los pacientes evitar o limitar la exposición sin protección a la luz solar y a los rayos ultravioleta.

Infecciones graves

Los inmunosupresores (incluyendo voclosporina) pueden aumentar el riesgo de presentar infecciones bacterianas, víricas, fúngicas y protozoarias, incluidas infecciones oportunistas que pueden ser graves o mortales (ver sección 4.8). Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar infecciones durante el tratamiento con voclosporina. Si se produce una infección, se debe evaluar el beneficio de continuar con voclosporina teniendo en cuenta el riesgo de la administración continuada.

Toxicidad renal

Al igual que con otros inhibidores de la calcineurina, se han observado reacciones adversas de empeoramiento agudo de la función renal o disminuciones de la TFGe en pacientes tratados con voclosporina. En las primeras 4 semanas de tratamiento con voclosporina, se han observado reducciones hemodinámicas de la TFGe (ver sección 4.8). Esto se puede gestionar mediante ajustes de la dosis. Se recomienda monitorizar periódicamente los valores de TFGe (ver sección 4.2).

Aplasia pura de la serie roja

Se han notificado casos de aplasia pura de la serie roja (APSR) en pacientes tratados con otros inhibidores de la calcineurina. Todos estos pacientes tenían factores de riesgo para la APSR como, por ejemplo, una infección por parvovirus B19, una enfermedad idiopática o tratamientos concomitantes asociados a la APSR. El mecanismo de la APSR debida a los inhibidores de la calcineurina no se ha aclarado. Si se diagnostica APSR, se debe considerar la suspensión definitiva del tratamiento con Lupkynis.

Hipercalemia

Se ha notificado hipercalemia, que puede ser grave y requerir tratamiento, con los inhibidores de la calcineurina, incluida voclosporina (ver sección 4.8). El uso concomitante de medicamentos asociados a la hipercalemia (por ejemplo, diuréticos ahorradores de potasio, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina [IECA] o antagonistas de los receptores de angiotensina [ARA]) pueden aumentar el riesgo de hipercalemia. Se recomienda controlar periódicamente los niveles de potasio sérico de los pacientes durante el tratamiento.

Hipertensión

Voclosporina puede causar hipertensión sistémica o empeorarla (ver sección 4.8). La presión arterial se debe controlar cada dos semanas durante el primer mes después de iniciar el tratamiento con voclosporina y, posteriormente, según las indicaciones clínicas. En el caso de una presión arterial elevada clínicamente preocupante, se deben seguir las recomendaciones de la tabla 2.

Tabla 2: Recomendaciones para el tratamiento de la hipertensión

Presión arterial	Recomendación
Presión sistólica > 130 y ≤ 165 mmHg y Presión diastólica > 80 y ≤ 105 mmHg	Se puede iniciar/ajustar el tratamiento antihipertensivo
Presión arterial > 165/105 mmHg con síntomas de hipertensión	Suspender la administración de voclosporina e iniciar/ajustar el tratamiento antihipertensivo

Prolongación del intervalo QT

El uso de voclosporina en combinación con otros medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT corregido (QTc) puede dar lugar a una prolongación del intervalo QT clínicamente significativa. Ciertas circunstancias pueden aumentar el riesgo de aparición de taquicardia helicoidal y/o muerte súbita en asociación con el uso de medicamentos que prolongan el intervalo QTc, incluida la bradicardia, hipocalcemia o hipomagnesemia, el uso concomitante de otros medicamentos que prolongan el intervalo QTc y la presencia de prolongación congénita del intervalo QT.

Neurotoxicidad

Los pacientes que reciben tratamientos inmunosupresores, incluida voclosporina, tienen un mayor riesgo de neurotoxicidad (ver sección 4.8). Se debe supervisar a los pacientes para detectar la primera aparición o el empeoramiento de síntomas neurológicos como, por ejemplo, convulsiones, temblores o signos y síntomas indicativos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR), y se debe considerar la reducción o la interrupción de la administración de voclosporina si se producen.

Deterioro hepático

No se ha estudiado voclosporina en pacientes con deterioro hepático grave (clase C de Child-Pugh) y, por lo tanto, no se recomienda su uso en esta población de pacientes.

Vacunación

Los inmunodepresores pueden afectar la respuesta a la vacunación, y la vacunación durante el tratamiento con voclosporina puede ser menos eficaz. Se debe evitar el uso de vacunas vivas atenuadas.

Uso concomitante con otros medicamentos

No se recomienda la administración concomitante de voclosporina con inductores moderados o potentes de CYP3A4 (ver sección 4.5). No se ha establecido la seguridad y eficacia de voclosporina en combinación con la ciclofosfamida.

Excipientes

Etanol

Este medicamento contiene 21,6 mg de alcohol (etanol) en cada cápsula blanda. Por lo tanto, una dosis de 23,7 mg de Lupkynis contiene 64,8 mg de etanol. La cantidad en cada dosis de 23,7 mg de este

medicamento equivale a menos de 2 ml de cerveza o 1 ml de vino. La pequeña cantidad de alcohol que contiene este medicamento no produce ningún efecto perceptible.

Sorbitol

Este medicamento contiene 28,7 mg de sorbitol en cada cápsula blanda. Se debe tener en cuenta el efecto aditivo de los medicamentos que contienen sorbitol (o fructosa) administrados de forma concomitante y la ingesta de sorbitol (o fructosa) en la dieta. El contenido de sorbitol en los medicamentos por vía oral puede afectar a la biodisponibilidad de otros medicamentos por vía oral que se administren de forma concomitante.

Lecitina de soja (posible residuo del proceso de fabricación)

Este medicamento puede contener trazas de lecitina de soja. Los pacientes que hayan experimentado reacciones anafilácticas a la soja o al cacahuete, no deben utilizar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Voclosporina se metaboliza por la CYP3A4 y es un inhibidor de la glicoproteína P (gpP) y el polipéptido transportador de aniones orgánicos (PTAO)1B1 y PTAO1B3.

Posibilidad de que otros medicamentos afecten a la exposición de voclosporina

Voclosporina se metaboliza por la CYP3A4. El uso concomitante de medicamentos o fitofármacos que se sabe que inhiben o inducen la CYP3A4 puede afectar al metabolismo de voclosporina y, por lo tanto, aumentar o disminuir los niveles de voclosporina en sangre.

Inhibidores de CYP3A4

La exposición a voclosporina fue 18,6 veces mayor en presencia del inhibidor potente de CYP3A4 ketoconazol en comparación con la administración de voclosporina sola. Está contraindicada la administración concomitante de voclosporina con inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, itraconazol o claritromicina) (ver sección 4.3).

La exposición a voclosporina fue 2,71 veces mayor en presencia del inhibidor moderado de CYP3A4 verapamilo en comparación con la administración de voclosporina sola. Reducir la dosis a 15,8 mg por la mañana y 7,9 mg por la noche cuando se administre de forma concomitante voclosporina con inhibidores moderados de CYP3A4 (p. ej., verapamilo, fluconazol, eritromicina, diltiazem, pomelo o zumo de pomelo, ver sección 4.2).

Los inhibidores débiles de CYP3A4 pueden aumentar la exposición a voclosporina, pero no se ha realizado ningún estudio *in vivo*. No es necesario ajustar la dosis cuando se administra concomitantemente voclosporina con inhibidores débiles de CYP3A4, pero se recomienda un control adicional de la TFGe cuando se inicia el tratamiento con un inhibidor débil de CYP3A4.

Inductores de CYP3A4

La exposición a voclosporina fue un 87 % menor y la concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) fue un 68 % menor en presencia del inductor potente de CYP3A4 rifampicina (600 mg una vez al día durante 10 días consecutivos) en comparación con la administración de voclosporina sola. También se espera que la administración concomitante de dosis múltiples de inductores moderados de CYP3A4 dé lugar a disminuciones clínicamente relevantes de la exposición a voclosporina.

No se recomienda la administración concomitante de inductores potentes y moderados de CYP3A4 (p. ej., carbamazepina, fenobarbital, rifampicina, hierba de San Juan o efavirenz) con voclosporina (ver sección 4.4). Los inductores débiles de CYP3A4 también pueden dar lugar a una disminución de la exposición y posiblemente a una disminución del efecto, pero se desconoce la relevancia clínica.

Posibilidad de que voclosporina afecte a la exposición de otros medicamentos

Sustratos de la gpP

Voclosporina es un inhibidor de la glicoproteína P (gpP). La administración concomitante de voclosporina con dosis múltiples de digoxina aumentó la $C_{\text{máx}}$ y el área bajo la curva (AUC) de la digoxina en 1,51 veces y 1,25 veces, respectivamente. Se debe tener precaución en caso de administración concomitante de voclosporina con sustratos sensibles de la gpP, especialmente aquellos con un índice terapéutico estrecho (p. ej., digoxina, dabigatrán etexilato o fexofenadina) en los que se debe controlar adecuadamente a los pacientes según se indica en el etiquetado del medicamento correspondiente.

Sustratos de PTAO1B1/PTAO1B3

La voclosporina es un inhibidor de los transportadores OATP1B1 y OATP1B3. En un estudio clínico, la administración concomitante de una dosis única de 40 mg de simvastatina con 23,7 mg d.v.d. de voclosporina aumentó la $C_{\text{máx}}$ y el AUC del metabolito activo ácido de simvastatina (un sustrato sensible de OATP1B1/OATP1B3) en 3,1 veces y 1,8 veces, respectivamente. En el mismo estudio, la exposición del fármaco original simvastatina (que también es un sustrato de la PRCM) no se vio afectada en términos de AUC, mientras que su $C_{\text{máx}}$ aumentó 1,6 veces, lo que podría atribuirse posiblemente a una interacción entre la PRCM intestinal y la voclosporina. Se debe supervisar a los pacientes para detectar acontecimientos adversos como la miopatía y la rabdomiólisis cuando se utilizan sustratos de PTAO1B1/PTAO1B3 (p. ej., simvastatina, atorvastatina, pravastatina o rosuvastatina) de forma concomitante con voclosporina.

Sustratos de la PRCM

La voclosporina inhibe la proteína de resistencia del cáncer de mama (PRCM) *in vitro*. No se puede descartar una inhibición clínicamente relevante de la PRCM intestinal, y voclosporina puede aumentar la concentración de estos sustratos *in vivo*. Vigilar el uso de sustratos de la PRCM en los que pequeños cambios de concentración pueden provocar una toxicidad grave (p. ej., rosuvastatina) cuando se utilizan de forma concomitante con voclosporina.

MFM

La administración concomitante de voclosporina con micofenolato de mofetilo (MFM) no tuvo ningún efecto clínicamente significativo en las concentraciones sanguíneas de ácido micofenólico (AMF).

Sustratos de CYP3A4

Las administraciones múltiples de voclosporina por vía oral (0,4 mg/kg dos veces al día) no tuvieron ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética del sustrato sensible del CYP3A4 midazolam.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de voclosporina en mujeres embarazadas. En los estudios en animales se ha observado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3).

No se recomienda utilizar Lupkynis durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Lactancia

En un estudio realizado en 12 participantes en periodo de lactancia, la dosis estimada más alta de voclosporina ingerida por un lactante alimentado exclusivamente mediante lactancia materna fue del 1,4 % de la dosis materna en función del peso (ver sección 5.2). No se conoce el efecto de voclosporina en recién nacidos/lactantes.

Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Lupkynis tras considerar el beneficio de la lactancia para el bebé y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No hay datos sobre el efecto de voclosporina en la fertilidad humana. En estudios realizados con animales, se observaron cambios relacionados con voclosporina en el aparato reproductor masculino (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Lupkynis sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas notificadas más frecuentemente con el uso de voclosporina son la disminución de la TFGe (26,2 %) y la hipertensión (19,1 %).

Las reacciones adversas graves notificadas más frecuentemente con el uso de voclosporina fueron las infecciones (10,1 %), la lesión renal aguda (3 %) y la hipertensión (1,9 %).

En las 4 primeras semanas de tratamiento con voclosporina, es habitual que se produzcan reducciones hemodinámicas de la TFGe, que posteriormente se estabilizan, incluso si se continúa con el tratamiento (ver sección 4.4).

Tabla de reacciones adversas

En la tabla 3 se resumen las reacciones adversas observadas en pacientes con nefritis lúpica (NL) que recibieron la dosis recomendada de voclosporina con una mediana de duración del tratamiento de 1 año en dos estudios clínicos controlados con placebo y/o el uso posterior a la comercialización.

Todas las reacciones adversas se enumeran según la clasificación por órganos y sistemas (SOC) y por frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muy raras ($< 1/10\ 000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 3: Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas	Muy frecuentes	Frecuentes	Frecuencia no conocida
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior ¹	Neumonía Influenza Herpes zóster Gastroenteritis Infección del tracto urinario	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Anemia		
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipercalemia Apetito disminuido	

Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	Crisis Temblor	
Trastornos vasculares	Hipertensión ²		
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos		
Trastornos gastrointestinales	Diarrea Dolor abdominal ³	Náuseas Hiperplasia gingival ⁴ Dispepsia Ulceración de la boca	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		Alopecia Hipertrichosis ⁵	
Trastornos renales y urinarios	Tasa de filtración glomerular disminuida ^{6,7}	Enfermedad renal aguda ⁶ Lesión renal aguda ⁶	

¹ Incluye los siguientes términos preferidos (PT): infección vírica de las vías respiratorias altas e infección bacteriana del tracto respiratorio superior

² Incluye los siguientes PT: presión arterial elevada, presión arterial diastólica elevada, hipertensión diastólica

³ Incluye los siguientes PT: dolor en la zona superior del abdomen, molestia abdominal

⁴ Incluye los siguientes PT: gingivitis, hemorragia gingival, hipertrofia gingival, hinchazón gingival

⁵ Incluye los siguientes PT: hipertrichosis, hirsutismo

⁶ Incluye el PT deterioro renal

⁷ Incluye el PT creatinina en sangre elevada

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Infecciones

La incidencia total de infecciones fue del 62,2 % en el grupo de voclosporina y del 54,9 % en el grupo placebo. Las infecciones que se produjeron en al menos el 5 % de los pacientes que recibieron voclosporina y con una frecuencia de al menos un 1 % superior a la de los pacientes que recibieron placebo fueron la infección del tracto urinario, la infección vírica de las vías respiratorias altas, el herpes zóster y la gastroenteritis. Se produjeron infecciones graves en un 10,1 % de los pacientes del grupo de voclosporina y en un 10,2 % del grupo placebo; las más frecuentes fueron neumonía (voclosporina 4,1 %, placebo 3,8 %), gastroenteritis (voclosporina 1,5 %, placebo 0,4 %) e infección del tracto urinario (voclosporina 1,1 %, placebo 0,4 %). Se produjeron infecciones oportunistas graves en el 1,1 % de los pacientes tratados con voclosporina y en el 0,8 % de los pacientes tratados con placebo. Se produjeron infecciones mortales en el 0,7 % de los pacientes que recibieron voclosporina y en el 0,8 % de los pacientes que recibieron placebo (ver sección 4.4).

Toxicidad renal

Las reacciones adversas indicativas de toxicidad renal que se produjeron con una frecuencia ≥ 1 % mayor con voclosporina en comparación con placebo fueron la disminución de la TFGe (un 26,2 % comparado con un 9,4 %), la insuficiencia renal (un 5,6 % comparado con un 2,6 %), la lesión renal aguda (un 3,4 % comparado con un 0,8 %) y la hipercalcemia (un 1,9 % comparado con un 0,8 %). Se produjeron reacciones adversas graves en el 5,2 % de los pacientes tratados con voclosporina y en el 3,4 % de los pacientes tratados con placebo.

Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la modificación de la dosis (reducción de la dosis o interrupción temporal) fueron la disminución de la TFGe (voclosporina 23,6 %, placebo 6,8 %), el deterioro renal (voclosporina 3,0 %, placebo 0,8 %) y la lesión renal aguda (voclosporina 0,7 %, placebo 0 %). Las reacciones adversas más frecuentes que condujeron a la suspensión permanente del medicamento fueron la disminución de la TFGe (voclosporina 3,7 %, placebo 1,9 %) y el deterioro renal (voclosporina 1,9 %, placebo 1,5 %). Tras una disminución de la TFGe, la mediana del tiempo hasta la recuperación fue de 49 días en los pacientes tratados con voclosporina, con una disminución de la TFGe ≥ 20 %. De forma similar, en los pacientes con una disminución de la TFGe ≥ 30 %, la mediana del tiempo hasta la recuperación fue de 102 días con voclosporina.

Hipertensión

Se notificó hipertensión en el 19,1 % de los pacientes tratados con voclosporina y en el 8,6 % de los

pacientes tratados con placebo. La mayor incidencia de hipertensión se produjo en las primeras 4 semanas de tratamiento con voclosporina y disminuyó a partir de entonces. La hipertensión fue intensa en el 1,1 % de los pacientes tratados con voclosporina y en el 0,8 % de los pacientes tratados con placebo. Se produjo hipertensión grave en el 1,9 % de los pacientes tratados con voclosporina y en el 0,4 % de los pacientes tratados con placebo.

Exposición prolongada (hasta 36 meses)

El patrón de reacciones adversas con el tratamiento continuado (de 12 a 36 meses) fue congruente con el observado en el primer año de tratamiento; sin embargo, la incidencia de la gran mayoría de los acontecimientos fue menor en los años posteriores. La incidencia total de infecciones fue del 49,1 % en el grupo de voclosporina y del 43,0 % en el grupo placebo. Las infecciones que se produjeron en al menos el 5 % de los pacientes que recibieron voclosporina y con una frecuencia al menos de un 1 % superior a la de los pacientes que recibieron placebo fueron la infección del tracto urinario, la infección del tracto respiratorio superior, la infección vírica de las vías respiratorias altas y la gastroenteritis. Se produjeron infecciones graves en un 6,9 % de los pacientes del grupo de voclosporina y un 8,0 % del grupo placebo; las más frecuentes fueron infección por coronavirus (voclosporina 1,7 %, placebo 5,0 %) y neumonía vírica (voclosporina 1,7 %, placebo 0 %). Las reacciones adversas indicativas de toxicidad renal que se produjeron con una frecuencia mayor con voclosporina en comparación con placebo fueron la disminución de la TFGe (un 10,3 % comparado con un 5,0 %) y el deterioro renal (un 3,4 % comparado con un 2,0 %). Se notificó hipertensión en el 8,6 % de los pacientes tratados con voclosporina y en el 7,0 % de los pacientes tratados con placebo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Se han notificado casos de sobredosis accidental con voclosporina; los síntomas incluyeron temblores y taquicardia. En un estudio de interacción en voluntarios sanos, la administración concomitante de ketoconazol y voclosporina dio lugar a un aumento de 18,6 veces la exposición a voclosporina y se observaron aumentos de la creatinina sérica, disminuciones del magnesio sérico y aumentos de la presión arterial. Los síntomas de sobredosis con otros inhibidores de la calcineurina (pero que no se observan con voclosporina) incluyen cefalea, náuseas y vómitos, infecciones, urticaria, letargo, cambios en los niveles de electrolitos y aumento del nitrógeno ureico en sangre y de la alanina aminotransferasa.

No se dispone de un antídoto específico para el tratamiento con voclosporina. Si se produce una sobredosis, se deben tomar medidas generales de soporte y administrar un tratamiento sintomático, lo cual incluye la interrupción temporal del tratamiento con voclosporina y la evaluación de los niveles de nitrógeno ureico en sangre, creatinina sérica, TFGe y alanina aminotransferasa.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: inmunosupresores, inhibidores de la calcineurina, código ATC: L04AD03

Mecanismo de acción

Voclosporina es un inmunosupresor inhibidor de la calcineurina que inhibe la calcineurina de forma dependiente de la dosis hasta una dosis máxima de 1,0 mg/kg. La activación de los linfocitos implica

un aumento de las concentraciones de calcio intracelular. La calcineurina es una fosfatasa dependiente de calcio/calmodulina cuya actividad es necesaria para la inducción de la producción y proliferación de linfocinas en los linfocitos T. La actividad inmunosupresora se traduce en la inhibición de la proliferación de linfocitos, la producción de citocinas de linfocitos T y la expresión de antígenos de superficie para la activación de linfocitos T.

Efectos farmacodinámicos

Electrofisiología cardíaca

En un estudio aleatorizado, controlado con placebo y sustancia activa (moxifloxacino 400 mg) y de dosis única con diseño de estudio paralelo, se detectó un efecto de prolongación del intervalo QT dependiente de la dosis con voclosporina en el intervalo de dosis de 0,5 mg/kg a 4,5 mg/kg (hasta una cobertura de 9 veces la exposición terapéutica). Se observó un efecto de prolongación del intervalo QT dependiente de la dosis, siendo el tiempo hasta el aumento máximo del intervalo QTc entre las 4 y las 6 horas después de la administración de la dosis en los diferentes niveles de dosis. La media máxima del cambio corregido con placebo en el QTcF (QT corregido según la fórmula de Fridericia) con respecto al nivel basal después de las dosis de voclosporina de 0,5 mg/kg, 1,5 mg/kg, 3,0 mg/kg y 4,5 mg/kg fue de 6,4 ms, 17,5 ms, 25,7 ms y 34,6 ms, respectivamente.

En un estudio independiente, aleatorizado, controlado con placebo y de diseño cruzado llevado a cabo en 31 sujetos sanos, se observó ausencia de grandes aumentos medios (es decir, > 20 ms) tras 7 días de tratamiento con voclosporina a 0,3 mg/kg, 0,5 mg/kg y 1,5 mg/kg dos veces al día (aproximadamente 6 veces la cobertura de la exposición terapéutica). Se desconoce el mecanismo del efecto de prolongación del intervalo QT observado en los estudios de dosis única y de dosis múltiples.

Según los datos de los pacientes con nefritis lúpica (NL) que recibieron 23,7 mg o 39,5 mg de voclosporina dos veces al día, un análisis de regresión del cambio corregido con placebo en el QTcF con respecto al nivel basal mostró una pendiente negativa mínima (-0,065344 ms/ng/ml), no estadísticamente diferente de una pendiente de 0 ($p = 0,1042$).

Eficacia clínica y seguridad

La seguridad y la eficacia de voclosporina se investigaron en dos ensayos clínicos controlados con placebo (AURORA 1 y AURA-LV) en pacientes con nefritis lúpica (NL) de clase III o IV (solas o en combinación con la clase V) o de clase V pura. Todos los pacientes recibieron el estándar de tratamiento a base de MFM (2 g/día) y corticosteroides (hasta un total de 1 g de metilprednisolona intravenosa [i.v.]) durante los días 1 y 2, seguido de una dosis oral inicial de corticosteroides de 25 mg/día (o 20 mg/día si el peso corporal era < 45 kg), que se redujo a 2,5 mg/día en la semana 16.

Los pacientes que completaron el estudio AURORA 1 pudieron seguir en un estudio de continuación de 2 años (AURORA 2).

AURORA 1, fase III

El estudio AURORA 1 fue un estudio de fase III, prospectivo, aleatorizado y con doble enmascaramiento que comparó 23,7 mg (correspondientes a una dosis de 0,37 mg/kg) dos veces al día de voclosporina (n = 179) frente a placebo (n = 178) durante un periodo de tratamiento de 52 semanas. Las características demográficas de los pacientes del estudio estaban bien equilibradas en los dos grupos de tratamiento. La media de edad era de 33 años (intervalo de 18 a 72 años) y la mayoría de los pacientes eran mujeres (87,7 %), de las cuales el 81,8 % estaban en edad fértil.

La mayoría de los pacientes eran blancos (36,1 %) o asiáticos (30,5 %), y aproximadamente un tercio de la población del estudio era latinoamericana. La media del peso era de 66,5 kg (intervalo de 36 kg a 142 kg). La mediana de tiempo desde el diagnóstico de lupus eritematoso sistémico (LES) era de 5,0 años y la mediana de tiempo desde el diagnóstico de NL era de 2,0 años.

Antes de incorporarse al estudio AURORA 1, la mayoría de los pacientes (98 %) habían recibido tratamiento para la nefritis lúpica (NL) en el pasado, y aproximadamente el 55 % de los pacientes

tomaban MFM en el momento de la selección. La proporción de pacientes sin tratamiento de nefritis lúpica (NL) fue muy baja (2 %).

Más pacientes en el grupo de voclosporina que en el de placebo alcanzaron el objetivo principal de respuesta renal (tabla 4).

Tabla 4: AURORA 1 – Resumen de las variables clave de eficacia

	Voclosporina (n = 179) n (%)	Placebo (n = 178) n (%)	Oportunidad relativa en comparación con placebo (IC del 95 %)	valor de <i>p</i>
Respuesta renal completa en la semana 52	73 (40,8)	40 (22,5)	2,65 (1,64, 4,27)	< 0,001
Respuesta renal completa en la semana 24	58 (32,4)	35 (19,7)	2,23 (1,34, 3,72)	= 0,002
Respuesta renal parcial* en la semana 24	126 (70,4)	89 (50,0)	2,43 (1,56, 3,79)	< 0,001
Respuesta renal parcial* en la semana 52	125 (69,8)	92 (51,7)	2,26 (1,45, 3,51)	< 0,001

* Respuesta renal parcial definida como una reducción del 50 % del CPCo.

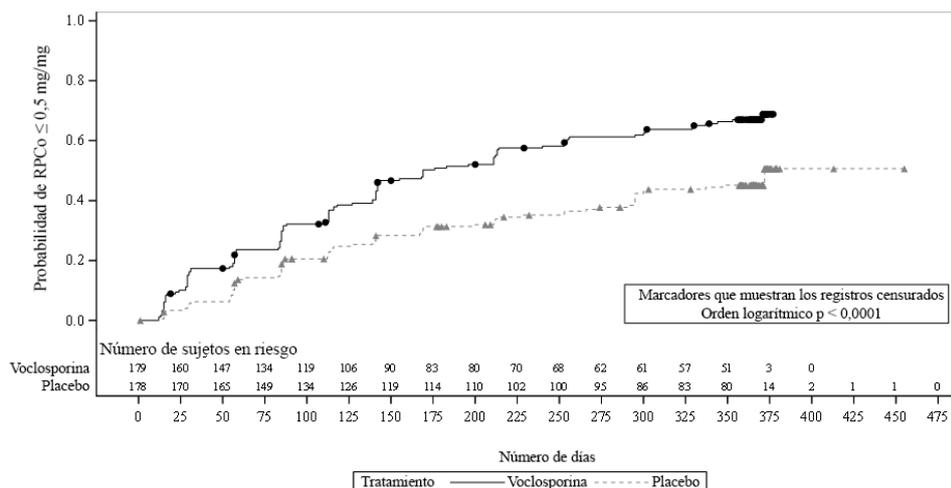
Notas: IC = intervalo de confianza; CPCo = cociente proteína/creatinina en orina

La proporción total de pacientes que alcanzaron cada uno de los criterios que componían la variable primaria, en la semana 52, en el grupo de voclosporina comparado con el de placebo fue:

- cociente proteína/creatinina en orina (CPCo) \leq 0,5 mg/mg: 45,3 % en comparación con 23,0 %;
- con función renal normal y estable (definida como TFGe \geq 60 ml/minuto/1,73 m² o sin disminución confirmada de la TFGe desde el inicio de > 20 %): 82,1 % en comparación con 75,8 %;
- en presencia de dosis bajas sostenidas de corticosteroides (no más de 10 mg durante \geq 3 días consecutivos o durante \geq 7 días en total durante las semanas 44 a 52): 87,2 % en comparación con 85,4 %;
- y que no recibieron medicación de rescate para la NL: 91,1 % en comparación con 86,5 %.

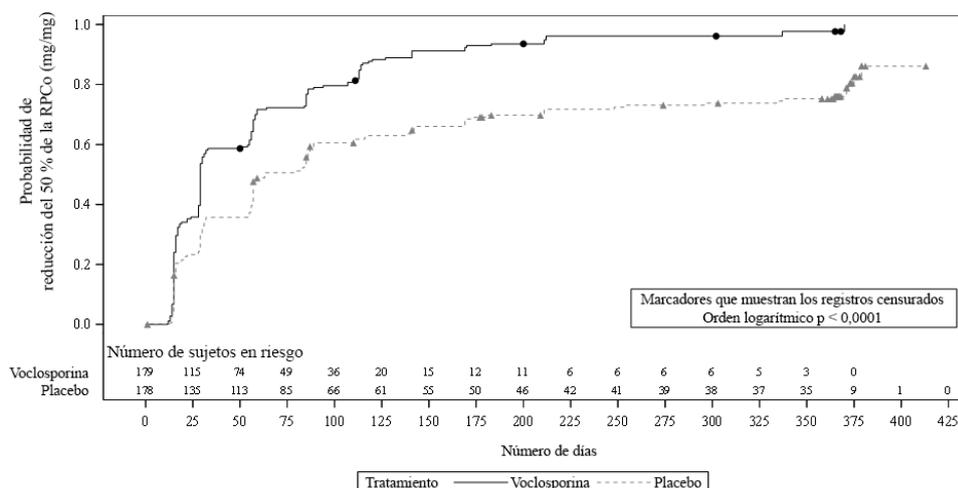
Más pacientes en el grupo de voclosporina que en el de placebo alcanzaron una CPCo \leq 0,5 mg/mg (64,8 % comparado con 43,8 %) y el tiempo hasta una CPCo \leq 0,5 mg/mg fue significativamente más corto para el tratamiento con voclosporina (mediana de tiempo: 169 días comparado con 372 días para el tratamiento con placebo; cociente de riesgos instantáneos (hazard ratio, HR, por sus siglas en inglés) 2,02; IC del 95 %: 1,51, 2,70; $p < 0,001$).

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier del tiempo (días) hasta alcanzar un CPCo $\leq 0,5$ mg/mg



El tiempo que se tardó en alcanzar una reducción del 50 % de la CPCo fue significativamente más corto en el grupo de voclosporina que en el de placebo (CRI 2,05; IC del 95 %: 1,62, 2,60; $p < 0,001$). La mediana del tiempo hasta la reducción del 50 % de la CPCo fue de 29 días para voclosporina comparado con 63 días para el placebo (figura 2).

Figura 2: Curva de Kaplan-Meier del tiempo (días) hasta la reducción del 50 % de la CPCo desde el momento inicial



Más del 80 % de los pacientes del estudio AURORA 1 lograron una reducción de la dosis de corticosteroides orales a $\leq 2,5$ mg/día en la semana 24 y esta dosis se mantuvo en más del 75 % de los pacientes en la semana 52.

AURORA 2, fase III

El estudio AURORA 2 fue un estudio de continuación para evaluar la seguridad y la eficacia a largo plazo de voclosporina en los pacientes que completaron el tratamiento en el estudio AURORA 1. Los pacientes siguieron recibiendo el mismo tratamiento y dosis de voclosporina ($n = 116$) o de placebo ($n = 100$) que al final del estudio AURORA 1 y continuaron con el tratamiento otros 2 años más. Más del 85 % de los pacientes completaron el estudio (voclosporina: 87,1 %; placebo 85,0 %); el 79,3 % de los pacientes tratados con voclosporina y el 73 % de los pacientes tratados con placebo seguían en tratamiento al final del estudio.

La proporción de pacientes con respuesta renal en el mes 36 fue del 33 % (59/179) en el grupo de voclosporina y del 22 % (39/178) en el grupo placebo (ITT, AURORA 1) y del 51 % (59/116) en el grupo de voclosporina y del 39 % (39/100) en el grupo placebo (ITT, AURORA 2).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Lupkynis en uno o más grupos de la población pediátrica en la nefritis lúpica (NL) (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Tras la administración oral (23,7 mg de voclosporina dos veces al día), la mediana del tiempo hasta alcanzar las concentraciones máximas en sangre entera ($C_{\text{máx}}$) es de 1,5 horas (intervalo: de 0,75 horas a 2 horas). Con una pauta posológica de dos veces al día, el estado estacionario de voclosporina se alcanzó al cabo de 6 días y voclosporina se acumula aproximadamente 2 veces en relación con una dosis única. En estado de equilibrio estacionario, los valores medios de $C_{\text{máx}}$ en sangre entera y los mínimos antes de la dosis de voclosporina fueron de 120 ng/ml (32 % de CV) y 15,0 ng/ml (49 % de CV), respectivamente. Los datos *in vitro* que investigan si voclosporina es un sustrato de los transportadores de expulsión gpP o PRCM no son concluyentes, pero no se esperan efectos clínicamente relevantes de los inhibidores de gpP/PRCM.

La administración concomitante de voclosporina con alimentos disminuyó tanto la velocidad como la extensión de la absorción. La $C_{\text{máx}}$ y el AUC de voclosporina se redujeron en un 53 % y un 25 % cuando se administró con alimentos ricos en grasas, y en un 29 % y un 15 % cuando se administró con alimentos bajos en grasas. Estos cambios no se consideraron clínicamente relevantes. Por lo tanto, voclosporina se puede tomar con o sin alimentos.

Distribución

Voclosporina se une en un 97 % a las proteínas plasmáticas. Voclosporina se distribuye ampliamente en los glóbulos rojos y la distribución entre la sangre entera y el plasma depende de la concentración y la temperatura. Un análisis farmacocinético poblacional en pacientes dio como resultado un volumen aparente de distribución (V_{ss}/F) de 2 154 litros.

Biotransformación

Voclosporina se metaboliza ampliamente, predominantemente por la CYP3A4 para formar metabolitos oxidativos. Voclosporina es el principal componente circulante tras una dosis única de [^{14}C]-voclosporina. Se observó un metabolito principal en la sangre entera humana y representó el 16,7 % de la exposición total. No se espera que el metabolito principal contribuya a la actividad farmacológica de voclosporina, ya que se ha informado de que es unas 8 veces menos potente en un ensayo de proliferación de linfocitos y tiene una exposición menor que voclosporina.

Eliminación

La media del aclaramiento aparente en estado de equilibrio estacionario (CL_{ss}/F) tras la administración de 23,7 mg de voclosporina dos veces al día es de 63,6 l/h (37,5 % de CV). La media de la semivida terminal ($t_{1/2}$) en estado de equilibrio estacionario es de aproximadamente 30 horas (intervalo: de 24,9 horas a 36,5 horas).

Después de la administración oral única de 70 mg de [^{14}C]-voclosporina, el 94,8 % de la radiactividad se recuperó a las 168 horas tras la dosis. El 92,7 % se recuperó en las heces (incluido el 5 % como voclosporina inalterada) y el 2,1 % se recuperó en la orina (incluido el 0,25 % como voclosporina inalterada).

Linealidad/No linealidad

En voluntarios sanos, se observó una no linealidad entre la dosis y la exposición en el extremo inferior del intervalo de dosis estudiado (de 0,25 mg/kg a 1,5 mg/kg dos veces al día), que tuvo un efecto relativamente menor en la farmacocinética. El factor de proporcionalidad de la dosis fue siempre inferior a 1,5. Esta no linealidad no se ha detectado en el intervalo de dosis estudiado en pacientes con NL.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

En los estudios clínicos, la función renal se controló mediante la TFGe y las dosis se ajustaron basándose en un protocolo de ajuste de dosis predefinido. Los pacientes de NL inscritos tenían una TFGe basal > 45 ml/minuto/1,73 m². Los ajustes de la dosis tienen que seguir las recomendaciones indicadas en la tabla 1.

Un estudio sobre el deterioro renal reveló que, tras la administración de dosis únicas y múltiples de voclosporina, la C_{máx} y el AUC fueron similares en voluntarios con deterioro renal leve (aclaramiento de creatinina [CL_{Cr}] de 60 ml/minuto a 89 ml/minuto según la estimación de Cockcroft-Gault) y moderado (CL_{Cr} de 30 ml/minuto a 59 ml/minuto) en comparación con voluntarios con una función renal normal (CL_{Cr} ≥ 90 ml/minuto). Tras la administración de una dosis única de voclosporina en voluntarios con deterioro renal grave (CL_{Cr} < 30 ml/minuto), la C_{máx} y el AUC aumentaron 1,5 y 1,7 veces, respectivamente. Se desconoce el efecto de la enfermedad renal terminal (ERT) con o sin hemodiálisis sobre la farmacocinética de voclosporina (ver sección 4.2).

Insuficiencia hepática

Un estudio sobre el deterioro hepático comparó la exposición sistémica de voclosporina en pacientes con deterioro hepático leve o moderado (Child-Pugh A y B, respectivamente) frente a testigos sanos con una función hepática normal. En pacientes con deterioro hepático leve y moderado, la C_{máx} y el AUC₀₋₄₈ de voclosporina aumentaron 1,5 veces y aproximadamente 2 veces, respectivamente (ver sección 4.2). No se ha evaluado voclosporina en pacientes con deterioro hepático grave (Child-Pugh C) y no se recomienda su uso en estos pacientes (ver sección 4.4).

Edad, sexo, raza y peso corporal

Un análisis farmacocinético poblacional que evaluó los efectos de la edad, el sexo, la raza y el peso corporal no sugirió ningún impacto clínicamente significativo de estas covariables en las exposiciones a voclosporina.

Lactancia

Tras una dosis única de 23,7 mg de voclosporina administrada a voluntarias en periodo de lactancia (ver sección 4.6), se excretó un promedio de 0,00472 mg de voclosporina en la leche materna en 48 h, con excreción del 80 % en un plazo de 12 h. Los datos mostraron que el rango de exposición a voclosporina en la leche respecto a la sangre materna estuvo comprendido entre 0,42 y 0,95. Para una ingesta de leche materna de 200 ml/kg/día, la dosis relativa más alta del lactante fue del 1,4 % de la dosis materna ajustada en función del peso.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Las reacciones adversas no observadas en estudios clínicos, pero detectadas en animales con niveles de exposición similares a los clínicos y con posible repercusión en el uso clínico fueron las siguientes:

Los estudios de dosis repetidas en animales han mostrado hallazgos neurohistológicos de gliosis e infiltrados perivasculares en el cerebro y la médula espinal en ratas, pero no en perros ni en monos. Estos resultados no se observaron a dosis aproximadamente 0,3 veces superiores a la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) de 23,7 mg de voclosporina dos veces al día, basadas en la exposición al medicamento (AUC).

En un estudio toxicológico oral de 39 semanas con macacos cangrejeros, se produjeron linfomas malignos con una dosis de 150 mg/kg/día (aproximadamente 4 y 7 veces más que con la dosis máxima recomendada en humanos (DMRH) de 23,7 mg de voclosporina dos veces al día basada en la exposición al medicamento (AUC) para los animales macho y hembra, respectivamente). Con esta dosis, los monos presentaron altos niveles de inmunosupresión, como indican los niveles máximos de inhibición de la calcineurina ($E_{m\acute{a}x}$) superiores al 80 %. El nivel sin efectos adversos observados (NOAEL, por sus siglas en inglés) para este hallazgo fue de 75 mg/kg/día (aproximadamente 4 veces la DMRH, sobre la base de la exposición al medicamento (AUC), en animales machos y hembras)

No se observaron efectos mutagénicos ni genotóxicos de voclosporina en los estudios convencionales de genotoxicidad.

En un estudio de carcinogenicidad de 2 años de duración en ratones con voclosporina oral, se observó un aumento de la incidencia de linfoma maligno a la dosis más alta probada (30 mg/kg/día; aproximadamente 7,5 veces la DMRH basada en la exposición al medicamento (AUC)). Este resultado se considera secundario a la inmunodepresión relacionada con voclosporina. El NOAEL fue de 10 mg/kg/día (aproximadamente igual a la DMRH basada en la exposición al medicamento (AUC)).

En un estudio de fertilidad en ratas con una mezcla 50:50 de voclosporina y su isómero *cis*, se observaron disminuciones en el peso de los órganos reproductores masculinos, lo que incluye la cola del epidídimo, el epidídimo, las vesículas seminales, la próstata y los testículos a una dosis de 25 mg/kg/día. El NOAEL para estos resultados fue de 10 mg/kg/día (aproximadamente 5 veces la DMRH basada en la exposición al medicamento (AUC)). Los parámetros de apareamiento y fertilidad, la motilidad, la cantidad y la densidad de los espermatozoides, el número de fases estrales por 14 días y los parámetros de cesárea no se vieron afectados. También se observaron disminuciones en el peso de la próstata y los testículos en los estudios de toxicidad a dosis repetidas de 13 y 26 semanas con mezcla 50:50 de voclosporina y su isómero *cis* por vía oral a dosis de 25 mg/kg/día y 10 mg/kg/día, es decir, 18 veces y 7 veces la DMRH, basada en la exposición al medicamento (AUC). El NOAEL para estos efectos en el estudio de dosis repetidas de 26 semanas fue de 2,5 mg/kg/día (aproximadamente igual a la DMRH basada en la exposición al medicamento (AUC)).

Se realizaron estudios de desarrollo embriofetal con la mezcla 50:50 de voclosporina y su isómero *cis* tanto en ratas como en conejos y con voclosporina en conejos. La toxicidad embriofetal solo se observó a dosis que se asociaron con la toxicidad materna (a dosis aproximadamente 15 veces y 1 vez la DMRH, basada en la exposición al medicamento [AUC], en el caso de ratas y conejos, respectivamente). Los efectos maternos incluyeron cambios en el peso corporal y/o inflamación de las glándulas mamarias, mientras que los efectos fetales consistieron en una ligera reducción del peso corporal y variaciones relacionadas con el desarrollo del esqueleto. No se observaron efectos de malformaciones en los estudios. Los NOAEL fueron de 10 mg/kg/día en ratas y de 1 mg/kg/día en conejos (aproximadamente 7 veces y 0,01 veces la DMRH, basadas en la exposición al medicamento (AUC), para ratas y conejos, respectivamente).

En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal en ratas, la toxicidad materna a una dosis de 25 mg/kg/día de mezcla 50:50 de voclosporina y su isómero *cis*, (aproximadamente 17 veces la DMRH, basada en la exposición al medicamento (AUC)), retrasó el parto (distocia), lo que dio lugar a reducciones en el número medio de crías totales paridas y de crías supervivientes por camada. Esta dosis se asoció con la toxicidad materna basándose en la disminución del aumento de peso corporal. No se observaron efectos adversos en las madres o en sus crías a dosis aproximadamente 3 veces superiores a la DMRH e inferiores (basado en la exposición al medicamento (AUC) con una NOAEL de la dosis oral materna de 10 mg/kg/día). No hubo efectos sobre el desarrollo físico y del comportamiento, ni en el rendimiento reproductivo de las crías macho o hembra. La dosis sin efecto para el parto y la supervivencia de las crías fue de 10 mg/kg/día.

La radiactividad derivada del medicamento se distribuyó rápidamente a la leche tras la administración oral de [^{14}C]-voclosporina a ratas lactantes. Cuando un medicamento está presente en la leche animal, es probable que también esté presente en la leche humana.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Etanol
Succinato de polietilenglicol de vitamina E (E307) (tocofersolán)
Polisorbato 40
Triglicéridos de cadena media

Cubierta de la cápsula

Gelatina
Sorbitol
Glicerina
Agua purificada
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro rojo (E172)
Óxido de hierro amarillo (E172)

Aditivo de procesamiento

Lecitina de soja

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en el blíster original para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Las cápsulas blandas están disponibles en blísteres de aluminio formados en frío, con soporte laminado y materiales de cierre termosellados entre sí. Cada blíster contiene 18 cápsulas blandas. Cada estuche contiene 180 o 576 cápsulas blandas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1678/001 (180 cápsulas blandas)

EU/1/22/1678/002 (576 cápsulas blandas)

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 15/septiembre/2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA DE CARTÓN

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lupkynis 7,9 mg cápsulas blandas
voclosporina

2. PRINCIPIO ACTIVO

Cada cápsula blanda contiene 7,9 mg de voclosporina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene alcohol (etanol), sorbitol y puede contener trazas de lecitina de soja.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Cápsula blanda
180 cápsulas blandas
576 cápsulas blandas

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Tragar las cápsulas blandas enteras.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en el blíster original para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT Amsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/22/1678/001 (180 cápsulas blandas)
EU/1/22/1678/002 (576 cápsulas blandas)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

lupkynis 7,9 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERES O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Lupkynis 7,9 mg cápsulas
voclosporin

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Otsuka

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Lupkynis 7,9 mg cápsulas blandas

voclosporina (voclosporin)

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Lupkynis y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Lupkynis
3. Cómo tomar Lupkynis
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Lupkynis
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Lupkynis y para qué se utiliza

Lupkynis contiene el principio activo voclosporina. Se utiliza para el tratamiento de la nefritis lúpica (inflamación del riñón causada por el lupus) en adultos a partir de 18 años.

El principio activo de Lupkynis pertenece a un grupo de medicamentos conocidos como inhibidores de la calcineurina que se pueden utilizar para controlar la respuesta inmunitaria del organismo (inmunosupresores). En el lupus, el sistema inmunitario (las defensas naturales del organismo) ataca por error partes de su propio cuerpo, incluidos los riñones (nefritis lúpica). Al reducir la respuesta del sistema inmunitario, el medicamento reduce la inflamación de los riñones y disminuye los síntomas como, por ejemplo, la hinchazón de las piernas, los tobillos o los pies, la hipertensión arterial y el cansancio, además de mejorar la función renal.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Lupkynis

No tome Lupkynis:

- Si es alérgico a voclosporina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si está tomando otros medicamentos como comprimidos de ketoconazol (utilizados para tratar el síndrome de Cushing cuando el organismo produce un exceso de cortisol), itraconazol o claritromicina (utilizados para tratar ciertas infecciones fúngicas y bacterianas).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Lupkynis si presenta alguna de estas situaciones:

- Si su enfermedad renal empeora, puede ser necesario cambiar la dosis de este medicamento. Su médico comprobará regularmente el funcionamiento de sus riñones.
- Si presenta factores de riesgo de aplasia pura de la serie roja (APSR), un trastorno raro en el que

la médula ósea no produce suficientes glóbulos rojos. Dichos factores de riesgo son una infección previa con el parvovirus B19 o la administración previa de tratamientos que puedan causar APSR.

- Si padece o desarrolla hipertensión arterial. Su médico le tomará la tensión arterial cada dos semanas durante el primer mes y, a partir de entonces, regularmente. Es posible que le dé un medicamento para bajar la tensión arterial o que le diga que deje de tomar este medicamento.
- Este medicamento puede aumentar el riesgo de afecciones del sistema nervioso como, por ejemplo, dolor de cabeza, temblores, cambios en la visión, convulsiones, confusión o debilidad en una o más extremidades. Si presenta alguno de estos nuevos síntomas o un empeoramiento de los existentes, su médico puede considerar la posibilidad de suspender o reducir la dosis de este medicamento (ver sección 4).
- Si tiene previsto vacunarse o se ha vacunado en los últimos 30 días. Este medicamento puede afectar a la respuesta a la vacunación, y la vacunación durante el tratamiento con este medicamento puede ser menos eficaz.
- Si ha experimentado previamente reacciones alérgicas repentinas potencialmente mortales (reacciones anafilácticas) a la soja o al cacahuete, no tome este medicamento.

Este medicamento puede aumentar los niveles de potasio en la sangre, lo cual puede ser grave y requerir tratamiento. Su médico comprobará periódicamente sus niveles de potasio durante el tratamiento.

Este medicamento no se ha estudiado en pacientes con un deterioro renal grave y, por lo tanto, no se recomienda en estos pacientes.

Este medicamento puede afectar la actividad eléctrica de su corazón (prolongación del intervalo QT). Esto puede dar lugar a graves trastornos del ritmo cardíaco. Los primeros síntomas son mareos y desmayos.

Luz solar y luz ultravioleta

Este medicamento puede aumentar el riesgo de desarrollar ciertos tipos de cáncer, especialmente de piel. Debe evitar o limitar su exposición a la luz solar y a los rayos ultravioleta utilizando ropa protectora adecuada y aplicando con frecuencia un protector solar con un factor de protección elevado.

Infecciones

Este medicamento puede aumentar el riesgo de desarrollar infecciones, algunas de las cuales pueden ser graves o incluso mortales. Póngase en contacto con su médico si tiene algún signo de infección como, por ejemplo, fiebre, escalofríos o dolor de garganta. Su médico decidirá si debe dejar de tomar este medicamento (ver sección 4).

Niños y adolescentes

No tome este medicamento si tiene menos de 18 años porque no se ha estudiado en este grupo de edad.

Pacientes de edad avanzada

Este medicamento no se recomienda si tiene más de 75 años porque no se ha estudiado en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Lupkynis

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

En particular, informe a su médico si toma:

- Medicamentos utilizados para el tratamiento de las infecciones fúngicas, como itraconazol y fluconazol.
- Medicamentos utilizados para tratar el síndrome de Cushing (cuando el organismo produce un exceso de cortisol), como comprimidos de ketoconazol.
- Medicamentos utilizados para tratar la hipertensión o los problemas cardíacos, como digoxina, diltiazem y verapamilo.

- Medicamentos para prevenir la formación de coágulos sanguíneos, como dabigatrán etexilato.
- Medicamentos utilizados para tratar la epilepsia, como carbamazepina y fenobarbital.
- Preparados de fitoterapia con hierba de San Juan utilizados para tratar la depresión leve.
- Medicamentos para el alivio de los síntomas asociados a la rinitis alérgica estacional, como la fexofenadina.
- Medicamentos antibióticos utilizados para el tratamiento de las infecciones bacterianas, como rifampicina, claritromicina y eritromicina.
- Medicamentos que reducen el colesterol, como simvastatina, atorvastatina, rosuvastatina y pravastatina.
- Medicamentos utilizados para el tratamiento de las infecciones por VIH, como el antirretroviral efavirenz.

Toma de Lupkynis con alimentos y bebidas

Este medicamento se puede tomar con o sin alimentos. Evite comer pomelo y beber zumo de pomelo durante el tratamiento con este medicamento, ya que pueden afectar a su funcionamiento.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

No se recomienda tomar este medicamento durante el embarazo, ni en mujeres en edad fértil que no estén utilizando métodos anticonceptivos.

Informe a su médico si está amamantando. Este medicamento puede pasar a la leche materna y se desconoce si este medicamento puede afectar a su bebé. Su médico le indicará si debe interrumpir el tratamiento con este medicamento mientras esté amamantando o si debe interrumpir la lactancia.

No hay datos sobre el efecto de este medicamento en la fertilidad humana.

Conducción y uso de máquinas

No se espera que Lupkynis tenga ningún efecto sobre su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Lupkynis contiene alcohol

Este medicamento contiene 21,6 mg de alcohol (etanol) en cada cápsula. Por lo tanto, una dosis de 3 cápsulas de Lupkynis contiene 64,8 mg de etanol, que equivale a menos de 2 ml de cerveza o 1 ml de vino. La pequeña cantidad de alcohol que contiene este medicamento no produce ningún efecto perceptible.

Lupkynis contiene sorbitol

Este medicamento contiene 28,7 mg de sorbitol en cada cápsula.

Lupkynis puede contener lecitina de soja

Este medicamento puede contener trazas de lecitina de soja. Si experimenta reacciones anafilácticas a la soja o al cacahuete, no debe utilizar este medicamento.

3. Cómo tomar Lupkynis

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada de Lupkynis es de tres cápsulas dos veces al día por vía oral.

Las cápsulas se deben tragar enteras y se pueden tomar con o sin alimentos.

Tome las dosis diarias aproximadamente a la misma hora cada día, con un intervalo de separación de al menos 8 horas e idealmente con un intervalo lo más cercano posible a 12 horas (por ejemplo, a las

8:00 de la mañana y a las 8:00 de la tarde).

Este medicamento se debe utilizar en combinación con otro medicamento inmunosupresor denominado micofenolato de mofetilo.

Si toma más Lupkynis del que debe

Si ha tomado accidentalmente demasiadas cápsulas, póngase en contacto inmediatamente con su médico o con el servicio de urgencias del hospital más cercano. Los síntomas de una sobredosis pueden incluir latidos rápidos del corazón y temblores (sacudidas o temblores incontrolados en una o más partes del cuerpo).

Si olvidó tomar Lupkynis

Si olvida tomar una dosis, debe tomarla lo antes posible y dentro de las 4 horas siguientes a la omisión de la dosis. Si han pasado más de 4 horas desde la hora a la que normalmente toma el medicamento, simplemente sátese esa dosis y tome la siguiente a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si interrumpe el tratamiento con Lupkynis

No interrumpa el tratamiento a menos que su médico se lo indique.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Los siguientes efectos adversos pueden ocurrir con este medicamento:

Efectos adversos graves

Si se produce alguno de estos casos, acuda inmediatamente al médico, ya que éste puede aconsejarle que deje de tomar este medicamento o que reduzca la dosis.

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Síntomas de infección (como fiebre, dolores corporales, sensación de cansancio, tos o estornudos, náuseas, vómitos o diarrea)

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Nuevos síntomas de problemas nerviosos o cerebrales, como convulsiones

Otros efectos adversos

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Infección de la parte superior del tórax
- Reducción del número de glóbulos rojos, lo que puede hacer que la piel se vuelva pálida y causar debilidad o falta de aliento (anemia)
- Dolor de cabeza
- Aumento de la tensión arterial
- Tos
- Diarrea
- Dolor en el abdomen (vientre)
- Cambios en la función renal que podrían reducir la cantidad de orina que produce y que pueden provocar hinchazón nueva o que empeora en las piernas o en los pies

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Fiebre, tos, dificultad o dolor al respirar, sibilancias, dolor en el pecho al respirar (posibles síntomas de neumonía)

- Infecciones, que pueden ser bacterianas, como las infecciones del tracto urinario, o víricas, como el herpes
- Inflamación del estómago y los intestinos
- Gripe
- Aumento de los niveles de potasio observados en los análisis de sangre
- Disminución del apetito
- Temblores
- Náuseas
- Hinchazón anormal, sangrado y/o inflamación de las encías
- Úlceras en la boca
- Indigestión
- Pérdida de cabello
- Crecimiento excesivo y/o anormal de vello en cualquier parte del cuerpo

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Hipersensibilidad

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Lupkynis

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el estuche después de «CAD» y en el blíster después de «EXP». La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en el blíster original para protegerlo de la humedad.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Lupkynis

- El principio activo es voclosporina. Cada cápsula blanda de Lupkynis contiene 7,9 mg de voclosporina.
- Los demás componentes son:
Contenido de la cápsula: etanol, succinato de polietilenglicol de vitamina E (E307) (tocoferosolán), polisorbato 40 y triglicéridos de cadena media.
Cubierta de la cápsula: gelatina, sorbitol, glicerina, agua purificada, dióxido de titanio (E171), óxido de hierro rojo (E172) y óxido de hierro amarillo (E172).
Aditivo de procesamiento: lecitina de soja.

Aspecto del producto y contenido del envase

Lupkynis 7,9 mg se presenta en forma de cápsulas blandas de color rosa/naranja de aproximadamente 13 mm × 6 mm envasadas en blísteres. Cada blíster contiene 18 cápsulas blandas. Cada estuche contiene 180 o 576 cápsulas blandas.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Herikerbergweg 292
1101 CT Amsterdam
Países Bajos

Responsable de la fabricación

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

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

Fecha de la última revisión de este prospecto: MM/AAAA.

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

ANEXO IV

**CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS
CONDICIONES
DE LAS AUTORIZACIONES DE COMERCIALIZACIÓN**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para voclosporina, las conclusiones científicas del PRAC son las siguientes:

En vista de los datos disponibles sobre hipersensibilidad del ensayo clínico y los informes posteriores a la comercialización, que incluyen 10 casos con una relación temporal estrecha, 6 casos de retirada positiva y 2 casos de reexposición positiva, el PRAC considera que existe una posibilidad al menos razonable de una relación causal entre la voclosporina y la hipersensibilidad.

En vista de los datos disponibles sobre neumonía de los ensayos clínicos y los informes posteriores a la comercialización, que incluyen 24 casos con una relación temporal estrecha, y en vista del mecanismo de acción plausible, el PRAC considera que existe una posibilidad al menos razonable de una relación causal entre la voclosporina y la neumonía.

En vista de los datos disponibles sobre la ulceración de la boca de los ensayos clínicos y los informes posteriores a la comercialización, que incluyen 11 casos con una relación temporal estrecha, el PRAC considera que existe una posibilidad al menos razonable de una relación causal entre la voclosporina y la ulceración de la boca.

El PRAC concluyó que la ficha técnica de los medicamentos que contienen voclosporina debe modificarse en consecuencia.

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CHMP está de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y con los motivos para la recomendación.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para voclosporina, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) voclosporina no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.