

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lupkynis 7,9 mg capsule molli

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula molle contiene 7,9 mg di voclosporina (voclosporinum).

Eccipienti con effetti noti

Ogni capsula molle contiene 21,6 mg di etanolo e 28,7 mg di sorbitolo. Lupkynis può contenere tracce di lecitina di soia, vedere paragrafo 4.4.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula molle (capsula)

Capsule molli ovali di colore rosa/arancione di circa 13 mm × 6 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Lupkynis, in associazione a micofenolato mofetile, è indicato per il trattamento di pazienti adulti con nefrite lupica (NL) attiva di classe III, IV o V (comprese le classi miste III/V e IV/V).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Lupkynis deve essere avviato e monitorato da un medico qualificato con esperienza nella diagnosi e nel trattamento della nefrite lupica.

Posologia

La dose raccomandata è 23,7 mg (tre capsule molli da 7,9 mg), due volte al giorno.

Si raccomanda di somministrare Lupkynis costantemente con uno schema più vicino possibile a 12 ore e un intervallo minimo di 8 ore tra una dose e l'altra. Se si dimentica una dose, occorre prenderla il più presto possibile entro 4 ore da quando la dose è stata dimenticata; oltre 4 ore, prendere la dose successiva regolarmente alla solita ora prevista. La dose successiva non deve essere raddoppiata.

Lupkynis deve essere usato in associazione con micofenolato mofetile.

I medici devono valutare l'efficacia del trattamento a distanza di almeno 24 settimane, e condurre un'analisi appropriata del rapporto rischio/beneficio per proseguire la terapia.

Adattamento della dose in base all'eGFR

Prima di iniziare il trattamento con voclosporina, si raccomanda di stabilire la velocità di filtrazione

glomerulare stimata (eGFR) basale, e di valutare tale parametro ogni due settimane per il primo mese, e successivamente ogni quattro settimane.

Nei soggetti con riduzione confermata dell'eGFR (cioè due valutazioni consecutive entro 48 ore) e valore inferiore a 60 mL/min/1,73 m² sono necessari adattamenti della dose. Se l'eGFR rimane ≥ 60 mL/min/1,73 m² non è necessaria alcuna modifica della dose (vedere Tabella 1).

Tabella 1: Adattamenti della dose raccomandati in base all'eGFR

Riduzione confermata dell'eGFR rispetto al basale¹	Raccomandazione
Riduzione ≥ 30 %	Interrompere la somministrazione di voclosporina. Al recupero dell'eGFR, riprendere il trattamento alla dose di 7,9 mg (1 capsula) due volte al giorno e aumentare se tollerato in base alla funzione renale.
Riduzione > 20 % e < 30 %	Ridurre la dose di voclosporina di 7,9 mg (1 capsula) due volte al giorno. Ripetere il test entro due settimane; se la riduzione dell'eGFR non si è risolta, ridurre la dose di ulteriori 7,9 mg (1 capsula) due volte al giorno.
Riduzione ≤ 20 %	Mantenere la dose attuale e monitorare.

¹ Se l'eGFR rimane ≥ 60 mL/min/1,73 m² non è necessaria alcuna misura

Si raccomanda di rivalutare entro due settimane i pazienti che richiedono la riduzione della dose per il recupero dell'eGFR. Per i pazienti che hanno avuto una riduzione della dose come conseguenza della diminuzione dell'eGFR, considerare di aumentare la dose di 7,9 mg due volte al giorno per ogni misurazione dell'eGFR ≥ 80 % del basale, senza superare la dose iniziale.

Co-somministrazione con inibitori moderati del CYP3A4

In caso di co-somministrazione di Lupkynis con inibitori moderati del citocromo P450 (CYP)3A4 (ad es. verapamil, fluconazolo, diltiazem), la dose giornaliera deve essere ridotta a 15,8 mg al mattino e 7,9 mg alla sera (vedere paragrafo 4.5).

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica lieve e moderata (Classe Child-Pugh A e B, rispettivamente), la dose iniziale raccomandata è 15,8 mg due volte al giorno. Non è stato valutato l'effetto della voclosporina in pazienti con compromissione epatica severa (Classe Child-Pugh C), e la voclosporina non è raccomandata in questa popolazione di pazienti (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Compromissione renale

Si raccomanda un attento monitoraggio della funzione renale (vedere Tabella 1 e paragrafo 4.4). I dati disponibili sull'uso di Lupkynis nei pazienti con eGFR basale da 30 a < 45 mL/min/1,73 m² sono limitati. Si raccomanda l'uso di Lupkynis in questi pazienti solo se il beneficio supera il rischio, e con dose iniziale di 23,7 mg due volte al giorno.

Lupkynis non è stato studiato nei pazienti con compromissione renale severa (eGFR < 30 mL/min/1,73 m²) e non è raccomandato in questi pazienti a meno che il beneficio non superi il rischio. Se utilizzato, la dose iniziale raccomandata è 15,8 mg due volte al giorno (vedere paragrafo 5.2).

Anziani

Esistono dati limitati nei pazienti con NL > 65 anni d'età, e non esistono dati nei pazienti > 75 anni d'età. Lupkynis non è raccomandato nei pazienti > 75 anni d'età (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Lupkynis nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 5 e 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Lupkynis nei bambini di età inferiore a 5 anni per l'indicazione nefrite lupica.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Le capsule molli devono essere deglutite intere e possono essere assunte con o senza cibo. Si raccomanda di non assumere Lupkynis assieme a pompelmo o succo di pompelmo (vedere paragrafo 4.5).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Co-somministrazione di voclosporina con forti inibitori del CYP3A4 (ad es. ketoconazolo, itraconazolo, claritromicina) (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Linfomi e altri tumori maligni

Gli immunosoppressori aumentano il rischio di sviluppare linfomi e altri tumori maligni, in particolare a livello cutaneo. Si raccomanda di avvisare i pazienti di evitare o limitare l'esposizione non protetta alla luce solare e ai raggi UV.

Infezioni gravi

Gli immunosoppressori, compresa la voclosporina, possono aumentare il rischio di sviluppare infezioni batteriche, virali, fungine e protozoarie, comprese le infezioni opportunistiche che possono essere gravi o fatali (vedere paragrafo 4.8). Durante il trattamento con voclosporina, monitorare attentamente i pazienti per le eventuali infezioni. In caso di infezione, il beneficio associato alla prosecuzione della somministrazione di voclosporina deve essere valutato considerando il rischio associato a tale prosecuzione.

Tossicità renale

Come con altri inibitori della calcineurina, nei pazienti trattati con voclosporina sono state osservate reazioni avverse di peggioramento acuto della funzione renale o di riduzioni dell'eGFR. Nelle prime quattro settimane di trattamento con voclosporina sono state osservate riduzioni emodinamiche nell'eGFR (vedere paragrafo 4.8). Questo problema può essere gestito con adattamenti della dose. Si raccomanda il monitoraggio regolare dei livelli di eGFR (vedere paragrafo 4.2).

Aplasia pura della serie eritroide

In pazienti trattati con un diverso inibitore della calcineurina sono stati segnalati casi di aplasia pura della serie eritroide (PRCA, *pure red cell aplasia*). Tutti questi pazienti avevano fattori di rischio per la PRCA, ad esempio un'infezione da parvovirus B19, una malattia primaria, o trattamenti concomitanti associati alla PRCA. Non è stato chiarito il meccanismo della PRCA dovuta agli inibitori della calcineurina. In caso di diagnosi di PRCA, considerare l'interruzione di Lupkynis.

Iperkaliemia

Con gli inibitori della calcineurina, compresa la voclosporina, è stata segnalata iperkaliemia, che può essere grave e richiedere un trattamento (vedere paragrafo 4.8). L'uso concomitante di medicinali associati all'iperkaliemia (ad es. diuretici risparmiatori di potassio, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), bloccanti del recettore dell'angiotensina (ARB)) può aumentare il rischio di iperkaliemia. Si raccomanda di monitorare periodicamente i livelli sierici di potassio dei pazienti durante il trattamento.

Ipertensione

La voclosporina può causare o peggiorare l'ipertensione sistemica (vedere paragrafo 4.8). Monitorare la pressione arteriosa ogni due settimane per il primo mese dopo l'inizio della somministrazione di voclosporina, successivamente come clinicamente indicato. In caso di pressione arteriosa elevata clinicamente preoccupante, seguire le raccomandazioni della Tabella 2.

Tabella 2: Raccomandazioni per la gestione dell'ipertensione

Pressione arteriosa	Raccomandazione
Pressione sistolica > 130 e ≤ 165 mmHg e Pressione diastolica > 80 e ≤ 105 mmHg	È possibile avviare/adattare la terapia antipertensiva.
Pressione arteriosa > 165/105 mmHg, con sintomi di ipertensione	Interrompere la somministrazione di voclosporina e avviare/adattare la terapia antipertensiva

Prolungamento dell'intervallo QT

L'uso della voclosporina in combinazione con altri medicinali noti per prolungare l'intervallo QTc può provocare un prolungamento dell'intervallo QT clinicamente significativo. Alcune circostanze possono aumentare il rischio di comparsa di torsioni di punta e/o morte improvvisa in associazione all'uso di medicinali che prolungano l'intervallo QTc, tra cui bradicardia; ipokaliemia o ipomagnesiemia; uso concomitante di altri medicinali che prolungano l'intervallo QTc e la presenza di prolungamento congenito dell'intervallo QT.

Neurotossicità

I pazienti che ricevono terapie immunosoppressive, compresa la voclosporina, sono a maggior rischio di neurotossicità (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per l'eventuale nuovo esordio o peggioramento dei sintomi neurologici, tra cui crisi convulsive, tremori, o segni e sintomi suggestivi di sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES, *posterior reversible encephalopathy syndrome*), e deve essere valutata la riduzione o l'interruzione della voclosporina qualora questi sintomi si presentino.

Compromissione epatica

La voclosporina non è stata studiata nei pazienti con compromissione epatica severa (Classe Child-Pugh C) e il suo uso non è pertanto raccomandato in questa popolazione di pazienti.

Vaccinazione

Gli immunosoppressori possono influenzare la risposta alla vaccinazione, e la vaccinazione può essere meno efficace durante il trattamento con voclosporina. Evitare l'uso di vaccini vivi attenuati.

Uso concomitante con altri medicinali

Non è raccomandata la co-somministrazione di voclosporina con induttori del CYP3A4 moderati o forti (vedere paragrafo 4.5).

Non sono state stabilite la sicurezza e l'efficacia della voclosporina in associazione alla ciclofosfamide.

Eccipienti

Etanolo

Questo medicinale contiene 21,6 mg di alcol (etanolo) in ogni capsula molle. Pertanto, una dose da

23,7 mg di Lupkynis contiene 64,8 mg di etanolo. La quantità in ogni dose da 23,7 mg di questo medicinale è equivalente a meno di 2 mL di birra o 1 mL di vino. La piccola quantità di alcol in questo medicinale non produrrà effetti rilevanti.

Sorbitolo

Questo medicinale contiene 28,7 mg di sorbitolo per capsula molle. L'effetto additivo della co-somministrazione di medicinali contenenti sorbitolo (o fruttosio) e l'assunzione di sorbitolo (o fruttosio) con la dieta deve essere considerato. Il contenuto di sorbitolo in medicinali per uso orale può modificare la biodisponibilità di altri medicinali per uso orale co-somministrati.

Lecitina di soia (potenziale residuo del processo manifatturiero)

Questo medicinale può contenere tracce di lecitina di soia. I pazienti che hanno avuto reazioni anafilattiche alla soia o alle arachidi non devono utilizzare questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

La voclosporina viene metabolizzata dal CYP3A4 ed è un inibitore della glicoproteina P (P-gp) e del polipeptide di trasporto degli anioni organici (OATP)1B1 e OATP1B3.

Possibilità che altri medicinali influiscano sull'esposizione alla voclosporina

La voclosporina viene metabolizzata dal CYP3A4. L'uso concomitante di medicinali o preparati erboristici noti per inibire o indurre CYP3A4 può influenzare il metabolismo della voclosporina e quindi aumentare o diminuire i livelli ematici di voclosporina.

Inibitori del CYP3A4

L'esposizione alla voclosporina è risultata 18,6 volte superiore in presenza di ketoconazolo, forte inibitore del CYP3A4, rispetto alla voclosporina somministrata da sola. È controindicata la co-somministrazione di voclosporina con forti inibitori del CYP3A4 (ad es. ketoconazolo, itraconazolo, claritromicina) (vedere paragrafo 4.3).

L'esposizione alla voclosporina è risultata 2,71 volte superiore in presenza di verapamil, inibitore moderato del CYP3A4, rispetto alla voclosporina somministrata da sola. Ridurre la dose a 15,8 mg al mattino e 7,9 mg alla sera quando la voclosporina viene co-somministrata con inibitori moderati del CYP3A4 (ad es. verapamil, fluconazolo, eritromicina, diltiazem, pompelmo e succo di pompelmo, vedere paragrafo 4.2).

Gli inibitori lievi del CYP3A4 possono aumentare l'esposizione alla voclosporina, ma non sono stati condotti studi *in vivo*. Non è richiesto alcun adattamento della dose quando la voclosporina viene co-somministrata con inibitori lievi del CYP3A4, ma si raccomanda un monitoraggio supplementare dell'eGFR quando si avvia il trattamento con un inibitore lieve del CYP3A4.

Induttori del CYP3A4

L'esposizione alla voclosporina è risultata inferiore dell'87 %, e la concentrazione massima (C_{max}) inferiore del 68 % in presenza di rifampicina, forte induttore del CYP3A4 (600 mg una volta al giorno per 10 giorni consecutivi) rispetto alla voclosporina somministrata da sola. Si prevede che anche la co-somministrazione di dosi multiple di induttori moderati del CYP3A4 comporti riduzioni clinicamente rilevanti dell'esposizione alla voclosporina.

La somministrazione di induttori forti e moderati del CYP3A4 (ad es. carbamazepina, fenobarbital, rifampicina, erba di San Giovanni, efavirenz) non è raccomandata in concomitanza con la voclosporina (vedere paragrafo 4.4). Anche gli induttori lievi del CYP3A4 possono ridurre l'esposizione e potrebbero ridurre l'effetto, ma la loro rilevanza clinica è sconosciuta.

Possibilità che la voclosporina influisca sull'esposizione ad altri medicinali

Substrati della P-gp

La voclosporina è un inibitore della glicoproteina P (P-gp). La somministrazione concomitante di voclosporina assieme a dosi multiple di digossina ha aumentato la C_{max} e l'area sotto la curva (AUC) della digossina di 1,51 volte e 1,25 volte, rispettivamente. Prestare attenzione in caso di co-somministrazione di voclosporina con substrati sensibili della P-gp, in particolare quelli con indice terapeutico ristretto (ad es. digossina, dabigatran etexilato, fexofenadina), laddove i pazienti devono essere adeguatamente monitorati come indicato nella rispettiva documentazione del prodotto.

Substrati di OATP1B1/OATP1B3

La voclosporina è un inibitore dei trasportatori OATP1B1 e OATP1B3. In uno studio clinico la somministrazione concomitante di una dose singola di 40 mg di simvastatina con 23,7 mg di voclosporina BID ha aumentato la C_{max} e l'AUC del metabolita acido attivo della simvastatina (un substrato sensibile di OATP1B1/OATP1B3) rispettivamente di 3,1 volte e 1,8 volte. Nello stesso studio, l'esposizione del farmaco immodificato simvastatina (che è anche un substrato della BCRP) non è stata influenzata in termini di AUC mentre la sua C_{max} è aumentata di 1,6 volte, il che potrebbe essere potenzialmente attribuito a un'interazione tra la BCRP intestinale e la voclosporina. Quando i substrati di OATP1B1/OATP1B3 (ad es. simvastatina, atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina) vengono usati in associazione alla voclosporina, i pazienti devono essere monitorati per gli eventuali eventi avversi, ad esempio miopatia e rhabdomiolisi.

Substrati di BCRP

La voclosporina inibisce la proteina di resistenza del carcinoma mammario (BCRP, *breast cancer resistance protein*) *in vitro*. Non si può escludere un'inibizione clinicamente rilevante della BCRP intestinale, e la voclosporina può aumentare la concentrazione di tali substrati *in vivo*. Monitorare l'uso dei substrati di BCRP laddove piccole variazioni della concentrazione possano causare tossicità grave (ad es. rosuvastatina) quando usato in concomitanza con la voclosporina.

MMF

La co-somministrazione di voclosporina con micofenolato mofetile (MMF) non ha avuto un impatto clinicamente significativo sulle concentrazioni ematiche dell'acido micofenolico (MPA, *mycophenolic acid*).

Substrati del CYP3A4

Somministrazioni multiple di voclosporina per via orale (0,4 mg/kg due volte al giorno) non hanno avuto un effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di midazolam, un substrato sensibile del CYP3A4.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di voclosporina in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato (meno di 300 esiti di gravidanze). Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Lupkynis non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

In uno studio su 12 donne in allattamento, la più alta dose stimata di voclosporina ingerita da un neonato completamente allattato al seno era pari all'1,4% della dose aggiustata per il peso materno (vedere paragrafo 5.2). L'effetto di voclosporina su neonati/lattanti è sconosciuto.

Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Lupkynis tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non esistono dati sull'effetto della voclosporina sulla fertilità umana. Negli studi condotti sugli animali, sono state osservate alterazioni del tratto riproduttivo maschile correlate alla voclosporina (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Lupkynis non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più spesso segnalate con l'uso di voclosporina sono state eGFR ridotta (26,2 %) e ipertensione (19,1 %).

Le reazioni avverse gravi più spesso segnalate con l'uso di voclosporina sono state infezioni (10,1 %), insufficienza renale acuta (3 %) e ipertensione (1,9 %).

Nelle prime 4 settimane di trattamento con voclosporina, si verificano comunemente riduzioni dell'eGFR di tipo emodinamico, che si stabilizzano successivamente, persino proseguendo il trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

La Tabella 3 riassume le reazioni avverse che si sono verificate nei pazienti con NL che hanno ricevuto la dose raccomandata di voclosporina con una durata mediana del trattamento di 1 anno in due studi clinici controllati con placebo e/o nell'uso post-immissione in commercio.

Tutte le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi (SOC) e alla frequenza: Molto comune ($\geq 1/10$), Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Non comune ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), Raro ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), Molto raro ($< 1/10\,000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 3: Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune	Comune	Non nota
Infezioni ed infestazioni	Infezione delle vie respiratorie superiori ¹	Infezione polmonare Influenza Herpes zoster Gastroenterite Infezione delle vie urinarie	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Anemia		
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Iperkaliemia Appetito ridotto	

Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Crisi convulsiva Tremore	
Patologie vascolari	Iperensione ²		
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Tosse		
Patologie gastrointestinali	Diarrea Dolore addominale ³	Nausea Iperplasia gengivale ⁴ Dispepsia Ulcerazione della bocca	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Alopecia Ipertricosi ⁵	
Patologie renali e urinarie	Velocità di filtrazione glomerulare ridotta ^{6,7}	Malattia renale acuta ⁶ Danno renale acuto ⁶	
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		stanchezza	

¹ Include i seguenti termini preferiti, *Preferred Terms* (PT): infezione virale delle vie respiratorie superiori e infezione batterica delle vie respiratorie superiori.

² Include i seguenti PT: pressione arteriosa aumentata, pressione arteriosa diastolica aumentata, ipertensione diastolica

³ Include i seguenti PT: dolore addominale superiore, fastidio addominale

⁴ Include i seguenti PT: gengivite, sanguinamento gengivale, ipertrofia gengivale, gonfiore gengivale

⁵ Include i seguenti PT: ipertricosi, irsutismo

⁶ Include il PT compromissione renale

⁷ Include il PT creatinina ematica aumentata

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Infezioni

L'incidenza complessiva delle infezioni è stata del 62,2 % nel gruppo con voclosporina, e del 54,9 % nel gruppo con placebo. Le infezioni che hanno interessato almeno il 5 % dei pazienti che avevano ricevuto la voclosporina e con frequenza superiore di almeno l'1 % rispetto ai pazienti che avevano ricevuto il placebo sono state infezione delle vie urinarie, infezione virale delle vie respiratorie superiori, herpes zoster e gastroenterite. Le infezioni gravi hanno interessato il 10,1 % dei pazienti con voclosporina e il 10,2 % dei pazienti con placebo; le più comuni sono state polmonite (voclosporina 4,1 %, placebo 3,8 %), gastroenterite (voclosporina 1,5 %, placebo 0,4 %) e infezione delle vie urinarie (voclosporina 1,1 %, placebo 0,4 %). Le infezioni opportunistiche gravi hanno interessato l'1,1 % dei pazienti con voclosporina e lo 0,8 % dei pazienti con placebo. Le infezioni fatali hanno interessato lo 0,7 % dei pazienti trattati con voclosporina e lo 0,8 % dei pazienti trattati con placebo (vedere paragrafo 4.4).

Tossicità renale

Le reazioni avverse che suggerivano una tossicità renale e che si sono verificate con frequenza ≥ 1 % superiore con la voclosporina rispetto al placebo sono state eGFR ridotta (26,2 % verso 9,4 %), compromissione renale (5,6 % verso 2,6 %), insufficienza renale acuta (3,4 % verso 0,8 %) e iperkaliemia (1,9 % verso 0,8 %). Reazioni avverse gravi sono state segnalate nel 5,2 % dei pazienti con voclosporina e nel 3,4 % dei pazienti con placebo.

Le reazioni avverse più comuni che hanno determinato la modifica della dose (riduzione o interruzione temporanea della dose) sono state eGFR ridotta (voclosporina 23,6 %, placebo 6,8 %), compromissione renale (voclosporina 3,0 %, placebo 0,8 %) e insufficienza renale acuta (voclosporina 0,7 %, placebo 0). Le reazioni avverse più comuni che hanno determinato l'interruzione permanente del medicinale sono state eGFR ridotta (voclosporina 3,7 %, placebo 1,9 %) e compromissione renale (voclosporina 1,9 %, placebo 1,5 %). In seguito a una riduzione dell'eGFR, il tempo di recupero

mediano è stato di 49 giorni per i pazienti trattati con voclosporina con una riduzione dell'eGFR ≥ 20 %. Analogamente, per i pazienti con una riduzione dell'eGFR ≥ 30 %, il tempo di recupero mediano è stato di 102 giorni con voclosporina.

Ipertensione

L'ipertensione è stata segnalata nel 19,1 % dei pazienti con voclosporina e nell'8,6 % dei pazienti con placebo. L'incidenza dell'ipertensione è stata massima nelle prime 4 settimane di trattamento con voclosporina ed è diminuita successivamente. L'ipertensione è stata severa nell'1,1 % dei pazienti con voclosporina e nello 0,8 % dei pazienti con placebo. L'ipertensione grave ha interessato l'1,9 % dei pazienti con voclosporina e lo 0,4 % dei pazienti con placebo.

Esposizione a lungo termine (fino a 36 mesi)

Lo schema delle reazioni avverse con la prosecuzione del trattamento (da 12 a 36 mesi) è risultato coerente con quello osservato nel primo anno di trattamento; tuttavia, l'incidenza della maggior parte degli eventi è stata inferiore negli anni successivi. L'incidenza complessiva delle infezioni è stata del 49,1 % nel gruppo con voclosporina e del 43,0 % nel gruppo con placebo. Le infezioni che hanno interessato almeno il 5 % dei pazienti che avevano ricevuto la voclosporina e con frequenza superiore di almeno l'1 % rispetto ai pazienti che avevano ricevuto il placebo sono state infezione delle vie urinarie, infezione delle vie respiratorie superiori, infezione virale delle vie respiratorie superiori e gastroenterite. Le infezioni gravi hanno interessato il 6,9 % dei pazienti con voclosporina e l'8,0 % dei pazienti con placebo; le più comuni sono state infezione da Coronavirus (voclosporina 1,7 %, placebo 5,0 %) e polmonite virale (voclosporina 1,7 %, placebo 0 %). Le reazioni avverse che suggerivano una tossicità renale e che si sono verificate con frequenza maggiore nei pazienti con voclosporina rispetto ai pazienti con placebo sono state eGFR ridotta (10,3 % verso 5,0 %) e compromissione renale (3,4 % verso 2,0 %). L'ipertensione è stata segnalata nell'8,6 % dei pazienti con voclosporina e nel 7,0 % dei pazienti con placebo.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sono stati segnalati casi di sovradosaggio accidentale con la voclosporina; i sintomi comprendevano tremore e tachicardia. In uno studio di interazione su volontari sani, la co-somministrazione di ketoconazolo con la voclosporina ha determinato un aumento pari a 18,6 volte nell'esposizione alla voclosporina, e sono stati osservati aumenti della creatinina sierica, riduzioni dei livelli sierici di magnesio, e aumenti della pressione arteriosa. I sintomi di sovradosaggio con altri inibitori della calcineurina (ma non osservati con la voclosporina) comprendono cefalea, nausea e vomito, infezioni, orticaria, letargia, alterazioni nei livelli degli elettroliti e aumenti dell'azoto ureico ematico, e nell'alanina aminotransferasi.

Non è disponibile alcun antidoto specifico per la terapia con voclosporina. In caso di sovradosaggio, è necessario adottare misure di supporto generali e un trattamento sintomatico, compresa l'interruzione temporanea del trattamento con voclosporina e la valutazione dei livelli di azoto ureico ematico, creatinina sierica, eGFR e alanina aminotransferasi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: immunosoppressori, inibitori della calcineurina, codice ATC L04AD03

Meccanismo d'azione

La voclosporina è un immunosoppressore inibitore della calcineurina che inibisce la calcineurina in modalità dose-dipendente fino a una dose massima di 1,0 mg/kg. L'attivazione dei linfociti comporta un aumento delle concentrazioni intracellulari di calcio. La calcineurina è una fosfatasi calcio/calmodulina-dipendente la cui attività è necessaria per indurre la proliferazione dei linfociti T e la produzione di linfocine. L'attività immunosoppressiva inibisce la proliferazione linfocitaria, la produzione di citochine da parte dei linfociti T, e l'espressione degli antigeni di superficie per l'attivazione dei linfociti T.

Effetti farmacodinamici

Elettrofisiologia cardiaca

In uno studio randomizzato, con disegno parallelo, controllato con placebo e con principio attivo (moxifloxacin 400 mg), a dose singola, è stato rilevato un effetto dose-dipendente di prolungamento del QT con la voclosporina nell'intervallo di dosaggio da 0,5 mg/kg a 4,5 mg/kg (copertura fino a 9 volte l'esposizione terapeutica). L'effetto dose-dipendente del prolungamento del QT è stato osservato con un tempo al massimo aumento dell'intervallo QTc compreso tra 4 e 6 ore dopo la somministrazione della dose nei diversi dosaggi. Le massime variazioni medie del QTcF aggiustate per il placebo rispetto al basale dopo la somministrazione di voclosporina alle dosi di 0,5 mg/kg, 1,5 mg/kg, 3,0 mg/kg e 4,5 mg/kg sono state rispettivamente di 6,4 msec, 17,5 msec, 25,7 msec e 34,6 msec.

In uno studio separato, randomizzato, crossover, controllato con placebo, condotto su 31 soggetti sani, è stata osservata l'assenza di ampi aumenti medi (cioè > 20 msec) dopo 7 giorni di trattamento con voclosporina a 0,3 mg/kg, 0,5 mg/kg e 1,5 mg/kg due volte al giorno (copertura di circa 6 volte l'esposizione terapeutica). Non è noto il meccanismo per l'effetto di prolungamento del QT osservato negli studi a dose singola e a dose multipla.

Secondo i dati in pazienti con NL che ricevevano voclosporina a dosi di 23,7 mg o 39,5 mg due volte al giorno, un'analisi di regressione della variazione del QTcF rispetto al basale corretta per il placebo ha mostrato una pendenza negativa minima (-0,065344 msec/ng/mL), non statisticamente diversa da una pendenza pari a 0 ($p = 0,1042$).

Efficacia e sicurezza clinica

La sicurezza e l'efficacia di voclosporina sono state studiate in due studi clinici controllati con placebo (AURORA 1 e AURA-LV) in pazienti con NL di Classe III o IV (da sola o in combinazione con la Classe V) o di Classe V pura. Tutti i pazienti hanno ricevuto una terapia di base con MMF (2 g/die) e corticosteroidi (fino a un totale di 1 g di metilprednisolone per via endovenosa (e.v.) nei Giorni 1 e 2, seguiti da una dose iniziale di corticosteroidi orali pari a 25 mg/die (o 20 mg/die se il peso corporeo era inferiore a 45 kg), con riduzione a 2,5 mg/die entro la settimana 16.

I pazienti che hanno completato lo studio AURORA 1 hanno potuto proseguire nello studio di estensione di 2 anni (AURORA 2).

AURORA 1 di fase 3

Lo studio AURORA 1 è stato uno studio di fase 3, prospettico, randomizzato, in doppio cieco, che ha confrontato 23,7 mg (corrispondenti a una dose di 0,37 mg/kg) di voclosporina ($n = 179$) due volte al giorno verso il placebo ($n = 178$) per un periodo di trattamento di 52 settimane. Le caratteristiche demografiche dei pazienti nello studio erano ben bilanciate tra i due bracci di trattamento. L'età media era di 33 anni (compresa tra 18 e 72 anni) e la maggior parte dei pazienti era di sesso femminile (87,7 %), di cui l'81,8 % in età fertile.

La maggior parte dei pazienti era di etnia caucasica (36,1 %) o asiatica (30,5 %), e circa un terzo della popolazione in studio era di etnia ispanica o sudamericana. Il peso medio era di 66,5 kg (compreso tra

36 e 142 kg). Il tempo mediano dalla diagnosi di lupus eritematoso sistemico (LES) era di 5,0 anni, mentre il tempo mediano dalla diagnosi di NL era di 2,0 anni.

Prima di accedere allo studio AURORA 1, la maggior parte dei pazienti (98 %) era stata trattata per la NL in passato; allo screening, circa il 55 % dei pazienti assumeva MMF. La percentuale dei pazienti mai trattati per la NL era molto bassa (2 %).

L'endpoint primario della risposta renale è stato raggiunto da un numero maggiore di pazienti nel braccio con voclosporina rispetto al braccio con placebo (Tabella 4).

Tabella 4: AURORA 1 – Riassunto degli endpoint di efficacia chiave

	Voclosporina (n = 179) n (%)	Placebo (n = 178) n (%)	Odds ratio verso placebo (IC al 95 %)	Valore p
Risposta renale alla settimana 52	73 (40,8)	40 (22,5)	2,65 (1,64; 4,27)	< 0,001
Risposta renale alla settimana 24	58 (32,4)	35 (19,7)	2,23 (1,34; 3,72)	= 0,002
Risposta renale parziale* alla settimana 24	126 (70,4)	89 (50,0)	2,43 (1,56; 3,79)	< 0,001
Risposta renale parziale* alla settimana 52	125 (69,8)	92 (51,7)	2,26 (1,45; 3,51)	< 0,001

* Risposta renale parziale definita come riduzione del 50 % nell'UPCR.

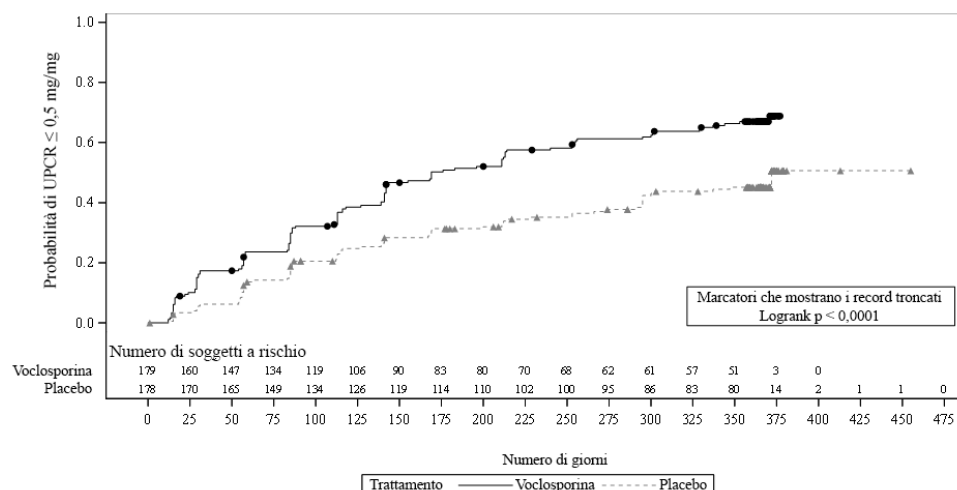
Note: IC = Intervallo di confidenza; UPCR = rapporto proteine urinarie/creatinina

La percentuale complessiva di pazienti che hanno raggiunto ciascuno dei componenti valutati per l'endpoint principale a 52 settimane nel braccio con voclosporina rispetto al placebo è stata:

- rapporto proteine urinarie/creatinina (UPCR) $\leq 0,5$ mg/mg: 45,3 % vs 23,0 %
- con funzione renale normale, stabile (definita come eGFR ≥ 60 mL/min/1,73 m² o nessuna riduzione confermata dell'eGFR rispetto al basale > 20 %): 82,1 % vs. 75,8 %
- in presenza di assunzione prolungata di una bassa dose di steroidi (non più di 10 mg per ≥ 3 giorni consecutivi o per ≥ 7 giorni complessivi tra le settimane 44 e 52): 87,2 % vs. 85,4 %
- e nessun medicinale di salvataggio somministrato per la NL: 91,1 % vs. 86,5 %

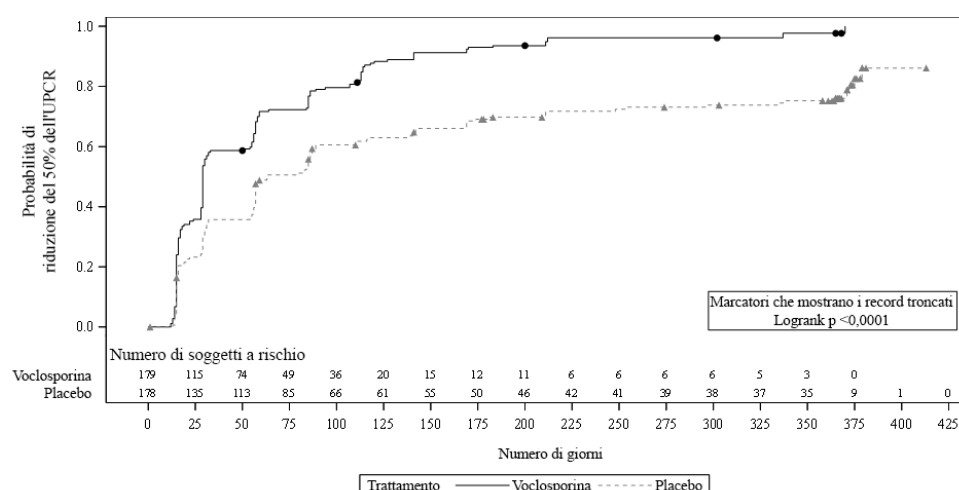
Un numero maggiore di pazienti ha raggiunto un UPCR $\leq 0,5$ mg/mg (64,8 % verso 43,8 %) nel braccio con voclosporina rispetto al braccio con placebo, e il tempo all'UPCR $\leq 0,5$ mg/mg è risultato significativamente inferiore per il trattamento con voclosporina (tempo mediano: 169 giorni verso 372 giorni per il trattamento con placebo; hazard ratio (HR) 2,02; IC al 95 %: 1,51, 2,70; p < 0,001).

Figura 1: Curva di Kaplan-Meier del tempo (giorni) all'UPCR $\leq 0,5$ mg/mg



Il tempo necessario per raggiungere una riduzione del 50 % dell'UPCR è stato significativamente inferiore per il braccio con voclosporina rispetto al braccio con placebo (HR 2,05; IC al 95 %: 1,62, 2,60; $p < 0,001$). Il tempo mediano alla riduzione del 50 % dell'UPCR era di 29 giorni per la voclosporina verso 63 giorni per il placebo (Figura 2).

Figura 2: Curva di Kaplan-Meier del tempo (giorni) alla riduzione del 50 % dell'UPCR rispetto al basale



Oltre l'80 % dei pazienti nello studio AURORA 1 ha ottenuto una riduzione della dose di corticosteroide orale a $\leq 2,5$ mg/die alla settimana 24, e tale dose è stata mantenuta da oltre il 75 % dei pazienti alla settimana 52.

AURORA 2 di fase 3

Lo studio AURORA 2 è stato uno studio di estensione per valutare la sicurezza e l'efficacia a lungo termine di voclosporina nei pazienti che avevano completato il trattamento nello studio AURORA 1. I pazienti hanno mantenuto lo stesso trattamento e la stessa dose di voclosporina ($n = 116$) o di placebo ($n = 100$) che avevano al termine di AURORA 1 e hanno proseguito il trattamento per un massimo di altri 2 anni. Oltre l'85 % dei pazienti ha completato lo studio (voclosporina: 87,1 %, placebo 85,0 %); il 79,3 % dei pazienti con voclosporina e il 73 % dei pazienti con placebo ricevevano ancora il trattamento dello studio al termine dello studio.

La percentuale di pazienti con risposta renale a 36 mesi è stata del 33 % (59/179) nel gruppo con voclosporina e del 22 % (39/178) nel gruppo placebo (ITT, AURORA 1) e del 51 % (59/116) nel gruppo con voclosporina e del 39 % (39/100) nel gruppo placebo (ITT, AURORA 2).

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Lupkynis in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica, per la NL (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Dopo la somministrazione orale (voclosporina 23,7 mg due volte al giorno) il tempo mediano per raggiungere le concentrazioni massime nel sangue intero (C_{max}) è di 1,5 ore (intervallo: da 0,75 ore a 2 ore). Con un regime di somministrazione di due volte al giorno, lo stato stazionario di voclosporina viene raggiunto dopo 6 giorni, e l'accumulo di voclosporina è di circa 2 volte rispetto alla dose singola. Allo stato stazionario, i valori medi di C_{max} e di valle pre-dose nel sangue intero per la voclosporina erano di 120 ng/mL (CV 32 %) e di 15,0 ng/mL (CV 49 %), rispettivamente. I dati *in vitro* per valutare se la voclosporina sia un substrato dei trasportatori di efflusso P-gp o BCRP non consentono di giungere a una conclusione, ma non sono previsti effetti clinicamente rilevanti degli inibitori di P-gp/BCRP.

La co-somministrazione di voclosporina con il cibo ha diminuito la velocità e l'entità dell'assorbimento. La C_{max} e l'AUC della voclosporina sono diminuite del 53 % e del 25 %, in caso di somministrazione con alimenti ad alto contenuto di grassi, e del 29 % e del 15 % con alimenti a basso contenuto di grassi. Questi cambiamenti non sono stati considerati clinicamente rilevanti. Pertanto, la voclosporina può essere assunta con o senza cibo.

Distribuzione

La voclosporina è legata per il 97 % alle proteine plasmatiche. La voclosporina si ripartisce ampiamente negli eritrociti e la distribuzione tra sangue intero e plasma dipende dalla concentrazione e dalla temperatura. Un'analisi della farmacocinetica di popolazione nei pazienti ha dato come risultato un volume di distribuzione apparente (V_{ss}/F) di 2 154 L.

Biotrasformazione

La voclosporina viene ampiamente metabolizzata, per lo più da parte di CYP3A4, a formare metaboliti ossidativi. La voclosporina è la principale componente circolante dopo una singola dose di [^{14}C]-voclosporina. Nel sangue intero umano è stato osservato un metabolita maggiore che rappresentava il 16,7 % dell'esposizione totale. Non ci si attende che il metabolita maggiore contribuisca all'attività farmacologica di voclosporina poiché in un saggio sulla proliferazione linfocitaria la sua potenza è stata riportata come circa 8 volte inferiore, e l'esposizione è inferiore a quella della voclosporina.

Eliminazione

La clearance media apparente allo stato stazionario (CL_{ss}/F) dopo voclosporina 23,7 mg due volte al giorno è di 63,6 L/h (CV 37,5 %). L'emivita terminale media ($t_{1/2}$) allo stato stazionario è di circa 30 ore (intervallo: da 24,9 ore a 36,5 ore).

Dopo una somministrazione orale singola di 70 mg di [^{14}C]-voclosporina, il 94,8 % della radioattività è stato recuperato entro 168 ore dalla somministrazione: il 92,7 % è stato recuperato nelle feci (incluso il 5 % come voclosporina in forma non modificata), e il 2,1 % è stato recuperato nell'urina (incluso lo 0,25 % come voclosporina in forma non modificata).

Linearità/Non linearità

Nei volontari sani è stata osservata una non linearità tra la dose e l'esposizione all'estremità inferiore dell'intervallo di dosaggio studiato (da 0,25 mg/kg a 1,5 mg/kg due volte al giorno), che ha avuto un effetto relativamente minore sulla farmacocinetica. Il fattore della proporzionalità di dose era sempre inferiore a 1,5. Tale non linearità non è stata rilevata all'interno dell'intervallo delle dosi studiato nei pazienti con NL.

Farmacocinetica in popolazioni speciali

Compromissione renale

Negli studi clinici, la funzione renale è stata monitorata mediante l'eGFR, e le dosi sono state adattate in base a un protocollo di adattamento della dose predefinito. I pazienti con NL arruolati avevano un'eGFR basale $> 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$. Gli adattamenti del dosaggio devono seguire le raccomandazioni indicate nella Tabella 1.

Uno studio sulla compromissione renale ha rivelato che dopo dosi singole e multiple di voclosporina, $C_{\max}$ e AUC erano simili nei volontari con compromissione renale lieve (clearance della creatinina (CL_{Cr}) da 60 mL/min a 89 mL/min come stimato con Cockcroft Gault) e compromissione renale moderata (CL_{Cr} da 30 mL/min a 59 mL/min) rispetto ai volontari con funzione renale normale ($CL_{Cr} \geq 90 \text{ mL/min}$). Dopo una singola dose di voclosporina in volontari con compromissione renale severa ($CL_{Cr} < 30 \text{ mL/min}$), $C_{\max}$ e AUC sono aumentate di 1,5 volte e di 1,7 volte, rispettivamente. Non è noto l'effetto della nefropatia allo stadio terminale (ESRD, *end-stage renal disease*) con o senza emodialisi sulla farmacocinetica della voclosporina (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

Uno studio sulla compromissione epatica ha confrontato l'esposizione sistemica della voclosporina in pazienti con compromissione epatica lieve o moderata (Child-Pugh A e B, rispettivamente) verso soggetti di controllo sani con funzione epatica normale. Nei pazienti con compromissione epatica lieve e moderata, $C_{\max}$ e AUC_{0-48} della voclosporina sono aumentate di 1,5 volte e di circa 2 volte, rispettivamente (vedere paragrafo 4.2). La voclosporina non è stata valutata nei pazienti con compromissione epatica grave (Child-Pugh C) e il suo uso in questi pazienti non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

Età, sesso, etnia e peso corporeo

Un'analisi della farmacocinetica di popolazione che ha valutato gli effetti dell'età, del sesso, dell'etnia e del peso corporeo non ha suggerito alcun impatto clinicamente significativo di queste covariate sulle esposizioni alla voclosporina.

Allattamento

Dopo una dose singola di 23,7 mg di voclosporina in donne volontarie che allattavano (vedere paragrafo 4.6), una media di 0,00472 mg di voclosporina è stata escreta nel latte materno in 48 ore, di cui l'80% entro 12 ore. I dati hanno mostrato che il rapporto di esposizione alla voclosporina nel latte e nel sangue materno è compreso tra 0,42 e 0,95. Per un'assunzione di latte materno di 200 mL/kg/giorno, la dose relativa più alta per il neonato era pari all'1,4% della dose aggiustata per il peso materno.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le reazioni avverse non osservate negli studi clinici, ma riscontrate in animali esposti a livelli analoghi a quelli dell'esposizione clinica e con possibile rilevanza clinica, sono le seguenti:

Studi a dosi ripetute condotti sugli animali hanno evidenziato riscontri neuroistologici di gliosi e infiltrati perivasculari nel cervello e nel midollo spinale nei ratti, ma non nei cani o nelle scimmie. Questi esiti non sono stati osservati a dosi pari a circa 0,3 volte la dose massima raccomandata per l'uomo (MRHD, *maximum recommended human dose*) pari a 23,7 mg di voclosporina due volte al giorno, sulla base dell'esposizione al medicinale (AUC).

In uno studio sulla tossicologia orale della durata di 39 settimane, condotto su scimmie cynomolgus, sono stati riscontrati linfomi maligni alla dose di 150 mg/kg/die (circa 4 e 7 volte superiore alla MRHD secondo l'esposizione al medicinale (AUC) per gli animali rispettivamente di sesso maschile e femminile). A questa dose, le scimmie hanno avuto livelli elevati di immunosoppressione, come indicato da livelli massimi di inibizione della calcineurina (E_{max}) superiori all'80 %. La dose senza effetto avverso osservabile (NOAEL, *no-observed-adverse-effect level*) per questo esito è stata di 75 mg/kg/die (circa 4 volte la MRHD, sulla base dell'esposizione al medicinale (AUC), per animali di sesso maschile e femminile).

Gli studi convenzionali sulla genotossicità non hanno fatto emergere effetti mutageni o genotossici della voclosporina.

In uno studio sulla cancerogenicità condotto sui topi e della durata di 2 anni con voclosporina orale, è stato osservato un aumento nell'incidenza del linfoma maligno alla dose massima testata (30 mg/kg/die; circa 7,5 volte la MRHD secondo l'esposizione al medicinale (AUC)). Questo risultato è considerato secondario all'immunosoppressione legata alla voclosporina. La NOAEL è stata di 10 mg/kg/die (circa 1 volta la MRHD, sulla base dell'esposizione al medicinale (AUC)).

In uno studio sulla fertilità dei ratti con una miscela 50:50 di voclosporina e del rispettivo cis-isomero, la dose di 25 mg/kg/die ha fatto emergere diminuzioni ponderali degli organi riproduttivi maschili, tra cui coda dell'epididimo, epididimo, vescicole seminali, prostata e testicoli. La NOAEL per questi esiti è stata di 10 mg/kg/die (circa 5 volte la MRHD, sulla base dell'esposizione al medicinale (AUC)). Non sono stati influenzati i parametri relativi ad accoppiamento e fertilità, come pure la motilità, la conta e la densità degli spermatozoi, il numero di fasi estrali per 14 giorni, e i parametri relativi al parto cesareo. Diminuzioni nel peso della prostata e dei testicoli sono state osservate anche in studi sulla tossicità a dose ripetuta della durata di 13 e 26 settimane con una miscela 50:50 di voclosporina e del rispettivo cis-isomero a dosi di 25 mg/kg/die e 10 mg/kg/die, ovvero 18 volte e 7 volte la MRHD, sulla base dell'esposizione al medicinale (AUC). La NOAEL per questi effetti nello studio a dose ripetuta della durata di 26 settimane è stata di 2,5 mg/kg/die (circa 1 volta la MRHD, sulla base dell'esposizione al medicinale (AUC)).

Studi sullo sviluppo embrio-fetale sono stati condotti utilizzando la miscela 50:50 di voclosporina e il rispettivo cis-isomero, sia nei ratti che nei conigli, e con la sola voclosporina nei conigli. La tossicità embrio-fetale è stata osservata solo alle dosi che erano associate alla tossicità materna (dosi pari a circa 15 volte e 1 volta la MRHD, secondo l'esposizione al medicinale (AUC) nei ratti e nei conigli, rispettivamente). Gli effetti materni comprendevano variazioni del peso corporeo e/o gonfiore delle ghiandole mammarie, mentre gli effetti fetali consistevano in una leggera riduzione del peso corporeo e variazioni correlate dello sviluppo scheletrico. Dagli studi non sono emersi effetti malformativi. Le NOAEL sono state 10 mg/kg/die nei ratti e 1 mg/kg/die nei conigli (circa 7 volte e 0,01 volte la MRHD, sulla base dell'esposizione al medicinale (AUC), rispettivamente per i ratti e i conigli).

In uno studio sullo sviluppo pre- e post-natale nei ratti, la tossicità materna alla dose di 25 mg/kg/die di miscela 50:50 di voclosporina e del rispettivo cis-isomero (circa 17 volte la MRHD sulla base dell'esposizione al medicinale (AUC)), ha ritardato il parto (distocia) con conseguente riduzione nel numero medio di cuccioli totali partoriti e di cuccioli sopravvissuti per cucciolata. Questa dose è risultata associata alla tossicità materna in base al minor incremento del peso corporeo. Non sono stati osservati effetti avversi sulle madri o sui rispettivi cuccioli a dosi all'incirca pari o inferiori a 3 volte la MRHD (sulla base dell'esposizione al medicinale (AUC) con una NOAEL orale materna di 10 mg/kg/die). Non sono stati riscontrati effetti sullo sviluppo comportamentale e fisico, né sulle prestazioni riproduttive dei cuccioli di sesso maschile o femminile. La dose senza effetti per il parto e la sopravvivenza dei cuccioli era di 10 mg/kg/die.

Dopo la somministrazione orale di [14 C]-voclosporina a ratte in allattamento, la radioattività derivata dal medicinale si è distribuita rapidamente nel latte. Quando un medicinale è presente nel latte animale, è probabile che sia presente anche nel latte umano.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

Etanolo
Vitamina E (E307) polietilenglicole succinato (tocofersolan)
Polisorbato 40
Trigliceridi a catena media

Involucro della capsula

Gelatina
Sorbitolo
Glicerina
Acqua purificata
Titanio diossido (E171)
Ossido di ferro, rosso (E172)
Ossido di ferro, giallo (E172)

Ausili nella lavorazione

Lecitina di soia

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

4 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C.
Conservare nel blister originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le capsule molli sono disponibili in blister di alluminio formati a freddo, con i materiali di supporto e di copertura laminati e termosaldati insieme. Ogni blister contiene 18 capsule molli. Una scatola contiene 180 o 576 capsule molli.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292

1101 CT Amsterdam
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/22/1678/001 (180 capsule molli)

EU/1/22/1678/002 (576 capsule molli)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 15 settembre 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Lupkynis 7,9 mg capsule molli
voclosporina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni capsula molle contiene 7,9 mg di voclosporina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene alcol (etanolo), sorbitolo e può contenere tracce di lecitina di soia.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Capsula molle
180 capsule molli
576 capsule molli

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Deglutire le capsule molli intere.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C.
Conservare nel blister originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

lupkynis 7,9 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP**BLISTER****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Lupkynis 7,9 mg capsula
voclosporinum

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Otsuka

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Lupkynis 7,9 mg capsule molli

voclosporina (voclosporinum)

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Lupkynis e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Lupkynis
3. Come prendere Lupkynis
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Lupkynis
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Lupkynis e a cosa serve

Lupkynis contiene il principio attivo voclosporina. Viene utilizzato per il trattamento di adulti a partire da 18 anni di età affetti da nefrite lupica (infiammazione del rene causata dal lupus).

Il principio attivo di Lupkynis appartiene a un gruppo di medicinali noti come inibitori della calcineurina che possono essere utilizzati per controllare la risposta immunitaria dell'organismo (immunosoppressori). Nel lupus, il sistema immunitario (l'insieme delle difese naturali dell'organismo) attacca erroneamente parti del corpo stesso, compresi i reni (nefrite lupica). Riducendo la risposta del sistema immunitario, il medicinale riduce l'infiammazione dei reni e attenua i sintomi, ad esempio gonfiore delle gambe, delle caviglie o dei piedi, pressione sanguigna elevata e stanchezza, oltre a migliorare la funzionalità dei reni.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Lupkynis

Non prenda Lupkynis

- Se è allergico alla voclosporina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- Se sta prendendo altri medicinali come, ad esempio, ketoconazolo in compresse (usato per trattare la sindrome di Cushing, quando l'organismo produce un eccesso di cortisolo), itraconazolo o claritromicina (usati per trattare alcune infezioni fungine e batteriche).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Lupkynis se una delle seguenti condizioni la riguarda:

- se la malattia renale peggiorasse, potrebbe essere necessario modificare la dose di questo medicinale. Il medico controllerà regolarmente la funzionalità dei suoi reni.

- se ha fattori di rischio per l'aplasia pura della serie eritroide (PRCA), un raro disturbo in cui il midollo osseo non produce una quantità sufficiente di globuli rossi. I fattori di rischio sono una precedente infezione con parvovirus B19 o altri trattamenti in passato che possono provocare la PRCA.
- se ha o sviluppa pressione sanguigna elevata. Il medico controllerà la pressione sanguigna ogni due settimane per il primo mese, successivamente a intervalli regolari. Potrebbe darle un medicinale per abbassare la pressione, o dirle di smettere di prendere questo medicinale.
- Questo medicinale può aumentare il rischio di disturbi del sistema nervoso, come ad esempio mal di testa, tremori, alterazioni della vista, crisi convulsive, confusione o debolezza di uno o più arti. Se accusa qualcuno di questi nuovi sintomi, o un peggioramento dei sintomi esistenti, il medico può considerare l'interruzione o la riduzione della dose di questo medicinale (vedere paragrafo 4).
- se sta pianificando di ricevere una vaccinazione o se ha fatto una vaccinazione negli ultimi 30 giorni. Questo medicinale può influenzare la risposta alla vaccinazione, e la vaccinazione può essere meno efficace durante il trattamento con questo medicinale.
- non prenda questo medicinale se ha già avuto reazioni allergiche improvvise e pericolose per la vita (reazioni anafilattiche) alla soia o alle arachidi.

Questo medicinale può aumentare i livelli di potassio nel sangue, il che può essere una condizione grave e richiedere un trattamento. Durante il trattamento, il medico controllerà periodicamente i livelli di potassio.

Questo medicinale non è stato studiato in pazienti con problemi epatici gravi e non è pertanto raccomandato in questi pazienti.

Questo medicinale può influenzare l'attività elettrica del cuore (prolungamento del QT). Ciò può dare luogo a un disturbo grave del ritmo del cuore, i cui sintomi iniziali sono capogiro e svenimento.

Luce solare e raggi UV

Questo medicinale può aumentare il rischio di sviluppare alcuni tipi di cancro, in particolare della pelle. Eviti o limiti l'esposizione alla luce solare e ai raggi UV indossando indumenti protettivi adeguati e applicando spesso una protezione solare con fattore di protezione elevato.

Infezioni

Questo medicinale può aumentare il rischio di sviluppare infezioni, alcune delle quali possono essere gravi o persino fatali. Contatti il medico se ha segni di infezione, come ad esempio febbre, brividi o mal di gola. Il medico deciderà se deve smettere di prendere questo medicinale (vedere paragrafo 4).

Bambini e adolescenti

Non prenda questo medicinale se ha meno di 18 anni d'età perché non è stato studiato in questa fascia d'età.

Anziani

Questo medicinale non è raccomandato se ha più di 75 anni d'età perché non è stato studiato in questa fascia d'età.

Altri medicinali e Lupkynis

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

In particolare, informi il medico se assume:

- Medicinali utilizzati per trattare un'infezione fungina, come ad esempio itraconazolo e fluconazolo.
- Medicinali usati per trattare la sindrome di Cushing (quando l'organismo produce un eccesso di cortisolo), come ad esempio ketoconazolo in compresse.
- Medicinali utilizzati per trattare la pressione sanguigna elevata o problemi cardiaci, come ad esempio digossina, diltiazem e verapamil.

- Medicinali che prevengono la formazione dei coaguli di sangue, come ad esempio dabigatran etexilato.
- Medicinali utilizzati per trattare l'epilessia, come ad esempio carbamazepina e fenobarbital.
- Preparati di erboristeria contenenti l'erba di San Giovanni, utilizzati per il trattamento della depressione lieve.
- Medicinali utilizzati per alleviare i sintomi associati alla rinite allergica stagionale, come ad esempio fexofenadina.
- Medicinali antibiotici utilizzati per trattare le infezioni batteriche, come ad esempio rifampicina, claritromicina ed eritromicina.
- Medicinali che riducono il colesterolo come ad esempio simvastatina, atorvastatina, rosuvastatina e pravastatina.
- Medicinali usati per trattare le infezioni da HIV, come ad esempio l'antiretrovirale efavirenz.

Lupkynis con cibi e bevande

Il medicinale può essere assunto con o senza cibo. Durante il trattamento con questo medicinale, eviti di mangiare pompelmo e bere succo di pompelmo poiché questo può influenzare l'azione del medicinale.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Questo medicinale non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Informi il medico se sta allattando con latte materno. Il medicinale può passare nel latte materno e non è noto se possa avere effetti sul bambino. Il medico discuterà con lei se interrompere il trattamento con questo medicinale durante l'allattamento, o interrompere l'allattamento.

Non ci sono dati sull'effetto di questo medicinale sulla fertilità umana.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Non ci si aspetta che Lupkynis abbia effetti sulla capacità di guidare e di usare macchinari.

Lupkynis contiene alcol

Questo medicinale contiene 21,6 mg di alcol (etanolo) in ogni capsula. Pertanto, una dose da 3 capsule di Lupkynis contiene 64,8 mg di etanolo, equivalenti a meno di 2 mL di birra o 1 mL di vino. La piccola quantità di alcol in questo medicinale non produrrà effetti rilevanti.

Lupkynis contiene sorbitolo

Questo medicinale contiene 28,7 mg di sorbitolo per capsula.

Lupkynis può contenere lecitina di soia

Questo medicinale può contenere tracce di lecitina di soia. Se manifesta reazioni anafilattiche alla soia o alle arachidi non deve usare questo medicinale.

3. Come prendere Lupkynis

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata di Lupkynis è di tre capsule due volte al giorno, da assumere per bocca.

Le capsule devono essere deglutite intere e possono essere assunte con o senza cibo.

Prenda le dosi giornaliere all'incirca alla stessa ora ogni giorno, a distanza di almeno 8 ore l'una dall'altra e idealmente il più vicino possibile alle 12 ore (per esempio, alle 8:00 del mattino e alle 8:00 della sera).

Questo medicinale deve essere usato in combinazione con un altro medicinale immunosoppressore, il micofenolato mofetile.

Se prende più Lupkynis di quanto deve

In caso di assunzione accidentale di un numero eccessivo di capsule, contatti immediatamente il medico o il pronto soccorso dell'ospedale più vicino. I sintomi di sovradosaggio possono includere battito cardiaco accelerato e tremori (brividi o tremori incontrollati in una o più parti del corpo).

Se dimentica di prendere Lupkynis

Se salta una dose, la prenda il più presto possibile ed entro 4 ore dalla dimenticanza della dose. Se sono trascorse più di 4 ore dall'ora in cui prende normalmente il medicinale, salti quella dose e prenda la dose successiva all'ora consueta. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Lupkynis

Non interrompa il trattamento a meno che non sia il medico a dirle di farlo.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Con questo medicinale possono verificarsi i seguenti effetti indesiderati:

Effetti indesiderati gravi

Se si verifica uno qualsiasi di questi effetti, consulti immediatamente il medico, che potrebbe consigliarle di smettere di prendere questo medicinale o ridurre la dose.

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10)

- Sintomi di infezione (ad esempio febbre, dolore corporeo generalizzato, sensazione di stanchezza, tosse o starnuti, nausea, vomito o diarrea).

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

- Sviluppo di nuovi sintomi relativi a problemi nervosi o cerebrali, ad esempio crisi convulsive.

Altri effetti indesiderati

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10)

- Infezione della parte superiore del torace
- Riduzione dei globuli rossi, che può rendere la pelle pallida e causare debolezza o mancanza del respiro (anemia)
- Mal di testa
- Aumento della pressione sanguigna
- Tosse
- Diarrea
- Dolore all'addome (pancia)
- Cambiamenti nella funzione renale che potrebbero ridurre la quantità di urina prodotta e causare la comparsa o il peggioramento del gonfiore alle gambe o ai piedi

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

- Febbre, tosse, respirazione difficoltosa o dolorosa, sibili, dolore al torace durante la respirazione (possibili sintomi di infezione polmonare)
- Infezioni, che possono essere batteriche, come ad esempio infezioni delle vie urinarie, o virali, come ad esempio l'herpes zoster.
- Infiammazione dello stomaco e dell'intestino
- Influenza
- Aumento dei livelli di potassio osservato negli esami del sangue
- Diminuzione dell'appetito
- Tremori
- Malessere
- Gonfiore, sanguinamento e/o infiammazione gengivale
- Ulcere della bocca
- Indigestione
- Perdita dei capelli
- Crescita eccessiva e/o anomala di peli su qualsiasi parte del corpo
- Stanchezza

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- Ipersensibilità

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Lupkynis

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo la dicitura "Scad." o "EXP". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare a temperatura inferiore a 25 °C.

Conservare nel blister originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Lupkynis

- Il principio attivo è la voclosporina. Ogni capsula molle di Lupkynis contiene 7,9 mg di voclosporina.
- Gli altri componenti sono:
Contenuto della capsula: etanolo, vitamina E (E307) polietilenglicole succinato (tocofersolan), polisorbato 40 e trigliceridi a catena media.
Involucro della capsula: gelatina, sorbitolo, glicerina, acqua purificata, biossido di titanio (E171), ossido di ferro rosso (E172), ossido di ferro giallo (E172).
Ausilio nella lavorazione: lecitina di soia

Descrizione dell'aspetto di Lupkynis e contenuto della confezione

Lupkynis 7,9 mg, capsule molli di colore rosa/arancione di circa 13 mm × 6 mm, confezionate in blister. Ogni blister contiene 18 capsule molli. Una scatola contiene 180 o 576 capsule molli.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

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

Produttore

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

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

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <https://www.ema.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.