

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lupkynis 7,9 mg zachte capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke zachte capsule bevat 7,9 mg voclosporine (voclosporin).

Hulpstoffen met bekend effect

Elke zachte capsule bevat 21,6 mg ethanol en 28,7 mg sorbitol.
Lupkynis kan sporen van sojalecithine bevatten, zie rubriek 4.4.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Zachte capsule (capsule)

Roze/oranje ovale zachte capsules met afmetingen van ongeveer 13 mm × 6 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Lupkynis is geïndiceerd in combinatie met mycofenolaatmofetil voor de behandeling van volwassen patiënten met actieve lupus nefritis (LN) van klasse III, IV of V (met inbegrip van gemengde klasse III/V en IV/V).

4.2. Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Lupkynis dient te worden gestart en plaats te vinden onder toezicht van een gekwalificeerde arts met ervaring in de diagnosticering en behandeling van lupus nefritis.

Dosering

De aanbevolen dosering is 23,7 mg (drie zachte capsules van 7,9 mg), tweemaal daags.

Het wordt aanbevolen om Lupkynis consequent toe te dienen in een schema van zo exact mogelijk elke 12 uur, met altijd minimaal 8 uur tussen opeenvolgende doses. Als een dosis gemist wordt, dient deze zo snel mogelijk binnen 4 uur na het missen van de dosis ingenomen te worden. Buiten het tijdvenster van 4 uur dient de volgende normale dosis op het geplande tijdstip ingenomen te worden. De volgende dosis dient niet te worden verdubbeld.

Lupkynis dient in combinatie met mycofenolaatmofetil te worden gebruikt.

Artsen dienen de werkzaamheid van de behandeling na minstens 24 weken te evalueren en een passende baten-risicoanalyse voor voortzetting van de therapie te maken.

Dosisaanpassing op basis van eGFR

Het wordt aanbevolen om een bij baseline geschatte glomerulaire filtratiesnelheid (eGFR) vast te stellen alvorens de behandeling met voclosporine te starten en deze in de eerste maand elke twee weken te beoordelen en daarna elke vier weken.

Dosisaanpassingen zijn vereist voor personen bij wie de eGFR verlaagd blijkt te zijn (d.w.z. twee achtereenvolgende beoordelingen binnen 48 uur) en onder 60 ml/min/1,73 m². Als de eGFR $\geq$ 60 ml/min/1,73 m² blijft, is er geen dosisaanpassing vereist (zie tabel 1).

Tabel 1: Aanbevolen dosisaanpassingen op basis van eGFR

Bevestigde eGFR-afname vanaf baseline¹	Aanbeveling
≥ 30 % verlaging	Stop de toediening van voclosporine. Hervat de behandeling na herstel van eGFR met 7,9 mg (1 capsule) tweemaal daags en verhoog, voor zover verdragen, op basis van nierfunctie.
> 20 % en < 30 % verlaging	Verlaag de dosis voclosporine met 7,9 mg (1 capsule) tweemaal daags. Test opnieuw binnen twee weken; indien de eGFR-afname niet is hersteld, verlaag de dosis dan met nog eens 7,9 mg (één capsule) tweemaal daags.
≤ 20 % verlaging	Handhaaf huidige dosis en controleer.

¹ Als de eGFR $\geq$ 60 ml/min/1,73 m² blijft, is er geen actie vereist

Het wordt aanbevolen om de patiënten die een dosisverlaging vereisen binnen twee weken opnieuw te beoordelen op herstel van eGFR. Voor patiënten die een dosisverlaging als gevolg van eGFR-afname hadden, dient te worden overwogen de dosis te verhogen met 7,9 mg tweemaal daags voor elke meting die ≥ 80 % van baseline is; de aanvangsdosis mag niet worden overschreden.

Gelijktijdige toediening met matige CYP3A4-remmers

Bij gelijktijdige toediening van Lupkynis met matige remmers van cytochroom-P450-3A4 (CYP3A4-remmers, bijv. verapamil, fluconazol, diltiazem) moet de dagelijkse dosis worden verlaagd tot 15,8 mg in de ochtend en 7,9 mg in de avond (zie rubriek 4.5).

Leverfunctiestoornis

Bij patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis (respectievelijk Child-Pugh-klasse A en B) is de aanbevolen aanvangsdosis 15,8 mg tweemaal daags. Het effect van voclosporine bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) is niet beoordeeld en voclosporine wordt in deze patiëntenpopulatie niet aanbevolen (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Nierfunctiestoornis

Zorgvuldige monitoring van de nierfunctie wordt aanbevolen (zie tabel 1 en rubriek 4.4). Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van Lupkynis bij patiënten met een baseline-eGFR van 30 tot < 45 ml/min/1,73 m². Het wordt aanbevolen om Lupkynis bij deze patiënten alleen te gebruiken indien het voordeel opweegt tegen het risico en in een aanvangsdosis van 23,7 mg tweemaal daags.

Lupkynis is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) en wordt niet aanbevolen bij deze patiënten, tenzij het voordeel opweegt tegen het risico. Indien het wordt gebruikt, is de aanbevolen aanvangsdosis 15,8 mg tweemaal daags (zie rubriek 5.2).

Ouderen

Gegevens zijn beperkt bij LN-patiënten ouder dan 65 jaar, en er zijn geen gegevens bij patiënten ouder dan 75 jaar. Lupkynis wordt niet aanbevolen bij patiënten ouder dan 75 jaar (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Lupkynis bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 5 tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Er is geen relevante toepassing

van Lupkynis bij kinderen in de leeftijd tot 5 jaar voor de indicatie lupus nefritis.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

De zachte capsules moeten in hun geheel worden ingeslikt en kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

Het wordt aanbevolen om Lupkynis niet met grapefruit (pompelmoes) of grapefruitsap (pompelmoessap) te gebruiken (zie rubriek 4.5).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gelijktijdige toediening van voclosporine met sterke CYP3A4-remmers (bijv. ketoconazol, itraconazol, claritromycine) (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Lymfomen en andere maligniteiten

Immunosuppressiva verhogen het risico van het ontwikkelen van lymfomen en andere maligniteiten, vooral van de huid. Het wordt aanbevolen om patiënten te adviseren onbeschermd blootstelling aan zonlicht en uv-licht te vermijden of te beperken.

Ernstige infecties

Immunosuppressiva, zoals voclosporine, kunnen het risico verhogen van het ontwikkelen van bacteriële, virale, schimmel- en protozoaire infecties, waaronder opportunistische infecties die ernstig of fataal kunnen zijn (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten tijdens de behandeling met voclosporine regelmatig en nauwlettend op infecties worden gecontroleerd. Indien er een infectie optreedt, dient het voordeel van het voortzetten van de behandeling met voclosporine te worden afgewogen tegen het risico van voortgezette toediening.

Nefrotoxiciteit

Net als met andere calcineurineremmers zijn er bijwerkingen van acute verslechtering van de nierfunctie of eGFR-afnames gezien bij patiënten die met voclosporine werden behandeld. In de eerste vier weken van behandeling met voclosporine zijn er hemodynamische eGFR-afnames waargenomen (zie rubriek 4.8). Dit kan beheerst worden met dosisaanpassingen. Regelmatige monitoring van de eGFR wordt aanbevolen (zie rubriek 4.2).

'Pure red cell aplasia'

Er zijn gevallen van 'pure red cell aplasia' (PRCA) gemeld bij patiënten die met een andere calcineurineremmer werden behandeld. Al deze patiënten hadden risicofactoren voor PRCA, zoals een parvovirus B19-infectie, een primaire ziekte of gelijktijdige behandelingen geassocieerd met PRCA. Het mechanisme van PRCA als gevolg van calcineurineremmers is niet opgehelderd. Als er PRCA wordt vastgesteld, dient stopzetting van de behandeling met Lupkynis te worden overwogen.

Hyperkaliëmie

Hyperkaliëmie, die ernstig kan zijn en behandeling kan vereisen, is gemeld bij calcineurineremmers, waaronder voclosporine (zie rubriek 4.8). Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die in verband zijn gebracht met hyperkaliëmie (bijv. kaliumsparende diuretica, remmers van angiotensineconverterend enzym [ACE-remmers], angiotensinereceptorblokkers [ARB's]), kan het risico van hyperkaliëmie

verhogen. Het wordt aanbevolen om patiënten tijdens de behandeling periodiek te monitoren op serumkaliumspiegels.

Hypertensie

Voclosporine kan systemische hypertensie veroorzaken of verergeren (zie rubriek 4.8). De bloeddruk dient gedurende de eerste maand na het instellen van behandeling met voclosporine elke twee weken te worden gecontroleerd en daarna voor zover klinisch aangewezen. In het geval van klinisch zorgwekkend verhoogde bloeddruk dienen de aanbevelingen in tabel 2 te worden opgevolgd.

Tabel 2: Aanbevelingen voor beheersing van hypertensie

Bloeddruk	Aanbeveling
Systolische druk > 130 en ≤ 165 mmHg en diastolische druk > 80 en ≤ 105 mmHg	Antihypertensieve therapie kan worden ingesteld/aangepast
Bloeddruk > 165/105 mmHg, met symptomen van hypertensie	Toediening van voclosporine stoppen en antihypertensieve therapie instellen/aanpassen

QT-verlenging

Het gebruik van voclosporine in combinatie met andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QTc-interval verlengen, kan leiden tot klinisch significante QT-verlenging. Bepaalde omstandigheden kunnen het risico verhogen van het optreden van torsade de pointes en/of plotseling overlijden in verband met het gebruik van geneesmiddelen die het QTc-interval verlengen, waaronder bradycardie; hypokaliëmie of hypomagnesiëmie; gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen die het QTc-interval verlengen; en de aanwezigheid van aangeboren verlenging van het QT-interval.

Neurotoxiciteit

Patiënten die immunosuppressieve therapieën krijgen, waaronder voclosporine, hebben een verhoogd risico van neurotoxiciteit (zie rubriek 4.8). Patiënten dienen regelmatig te worden gecontroleerd op nieuwe of verergerde neurologische symptomen, waaronder insulpen, tremors of klachten en verschijnselen die wijzen op posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES) en indien deze symptomen optreden dient verlaging van de dosis of stopzetting van voclosporine te worden overwogen.

Leverfunctiestoornis

Voclosporine is niet onderzocht bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) en wordt daarom niet aanbevolen voor gebruik in deze patiëntenpopulatie.

Vaccinatie

Immunosuppressiva kunnen van invloed zijn op de respons op vaccinatie, en vaccinatie tijdens behandeling met voclosporine kan minder doeltreffend zijn. Het gebruik van levende verzwakte vaccins dient vermeden te worden.

Gelijktijdig gebruik met andere geneesmiddelen

Gelijktijdige toediening van voclosporine met matige of sterke CYP3A4-inductoren wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

De veiligheid en werkzaamheid van voclosporine zijn niet vastgesteld in combinatie met cyclofosfamide.

Hulpstoffen

Ethanol

Dit geneesmiddel bevat 21,6 mg ethanol (alcohol) in elke zachte capsule. Een dosis van 23,7 mg Lupkynis bevat dus 64,8 mg ethanol. De hoeveelheid per dosis van 23,7 mg in dit geneesmiddel komt overeen met minder dan 2 ml bier of 1 ml wijn. De kleine hoeveelheid alcohol in dit geneesmiddel zal geen merkbare effecten hebben.

Sorbitol

Dit geneesmiddel bevat 28,7 mg sorbitol in elke zachte capsule. Er moet rekening worden gehouden met het additieve effect van gelijktijdig toegediende producten die sorbitol (of fructose) bevatten en inname van sorbitol (of fructose) via de voeding. Het gehalte aan sorbitol in geneesmiddelen voor oraal gebruik kan invloed hebben op de biologische beschikbaarheid van gelijktijdig toegediende andere geneesmiddelen voor oraal gebruik.

Sojalecithine (mogelijk residu uit het productieproces)

Dit geneesmiddel kan sporen van sojalecithine bevatten. Patiënten die anafylactische reacties op soja of pinda hebben ervaren, mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Voclosporine wordt gemetaboliseerd door CYP3A4 en is een remmer van P-glycoproteïne (P-gp) en de transporteiwitten voor organische anionen OATP1B1 en OATP1B3.

De mate waarin andere geneesmiddelen van invloed kunnen zijn op blootstelling aan voclosporine

Voclosporine wordt gemetaboliseerd door CYP3A4. Gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen of kruidenmiddelen waarvan bekend is dat ze CYP3A4 remmen of induceren, kunnen van invloed zijn op het metabolisme van voclosporine en daardoor de bloedspiegels van voclosporine verhogen of verlagen.

CYP3A4-remmers

De blootstelling aan voclosporine was 18,6 keer hoger in aanwezigheid van de sterke CYP3A4-remmer ketoconazol in vergelijking met voclosporine als monotherapie. Gelijktijdige toediening van voclosporine met sterke CYP3A4-remmers (bijv. ketoconazol, itraconazol, claritromycine) is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

De blootstelling aan voclosporine was 2,71 keer hoger in aanwezigheid van de matige CYP3A4-remmer verapamil in vergelijking met voclosporine als monotherapie. Verlaag de dosis tot 15,8 mg in de ochtend en 7,9 mg in de avond wanneer voclosporine gelijktijdig wordt toegediend met matige CYP3A4-remmers (bijv. verapamil, fluconazol, erytromycine, diltiazem, grapefruit [pompelmoes] en grapefruitsap [pompelmoessap], zie rubriek 4.2).

Lichte CYP3A4-remmers kunnen de blootstelling aan voclosporine verhogen, maar er is geen *in-vivo*-onderzoek uitgevoerd. Er is geen dosisaanpassing noodzakelijk wanneer voclosporine gelijktijdig met lichte CYP3A4-remmers wordt toegediend, maar extra monitoring van de eGFR wordt aanbevolen wanneer een behandeling met een lichte CYP3A4-remmer wordt ingesteld.

CYP3A4-inductoren

De blootstelling aan voclosporine was 87 % lager en de maximumconcentratie ($C_{\max}$) was 68 % lager in aanwezigheid van de sterke CYP3A4-inductor rifampicine (600 mg eenmaal daags gedurende 10 opeenvolgende dagen) in vergelijking met voclosporine als monotherapie. Gelijktijdige toediening van meerdere doses matige CYP3A4-inductoren zal naar verwachting ook leiden tot klinisch relevante afname van de blootstelling aan voclosporine.

Sterke en matige CYP3A4-inductoren (bijv. carbamazepine, fenobarbital, rifampicine, sint-janskruid, efavirenz) worden niet aanbevolen voor gelijktijdige toediening met voclosporine (zie rubriek 4.4).

Lichte inductoren van CYP3A4 kunnen ook leiden tot een verminderde blootstelling en mogelijk een verminderd effect, maar de klinische relevantie is niet bekend.

De mate waarin voclosporine de blootstelling aan andere geneesmiddelen kan beïnvloeden

P-gp-substraten

Voclosporine is een remmer van P-glycoproteïne (P-gp). Gelijktijdige toediening van voclosporine met meerdere doses digoxine verhoogde de $C_{\max}$ en de oppervlakte onder de curve (AUC) van digoxine met respectievelijk een factor 1,51 en 1,25. Voorzichtigheid is geboden wanneer voclosporine gelijktijdig wordt toegediend met gevoelige P-gp-substraten, met name die met een smalle therapeutische index (bijv. digoxine, dabigatranetexilaat, fexofenadine), waarbij patiënten op passende wijze gemonitord moeten worden zoals beschreven in de betreffende productinformatie.

OATP1B1-/OATP1B3-substraten

Voclosporine is een remmer van de transporteiwitten OATP1B1 en OATP1B3. In één klinisch onderzoek leidde de gelijktijdige toediening van een enkelvoudige dosis van 40 mg simvastatine met tweemaal daags 23,7 mg voclosporine tot een respectievelijk 3,1-voudig en 1,8-voudig verhoogde $C_{\max}$ en AUC van de actieve metabooliet simvastatinezuur (een gevoelig OATP1B1/OATP1B3-substraat). In hetzelfde onderzoek werd de blootstelling aan het oorspronkelijke geneesmiddel simvastatine (dat ook een BCRP-substraat is) niet beïnvloed in termen van AUC, terwijl de $C_{\max}$ ervan 1,6-voudig toenam. Dit kan mogelijk worden toegeschreven aan een interactie tussen BCRP en voclosporine in de darmen. Wanneer OATP1B1-/OATP1B3-substraten (bijv. simvastatine, atorvastatine, pravastatine, rosuvastatine) gelijktijdig met voclosporine worden gebruikt, dienen patiënten regelmatig gecontroleerd te worden op bijwerkingen als myopathie en rhabdomyolyse.

BCRP-substraten

Voclosporine remt borstkankerresistentieproteïne (BCRP) *in vitro*. Een klinisch relevante remming van intestinaal BCRP kan niet uitgesloten worden en voclosporine kan de concentratie van deze substraten *in vivo* verhogen. Monitor het gebruik van BCRP-substraten waarbij kleine concentratieveranderingen kunnen leiden tot ernstige toxiciteit (bijv. rosuvastatine) bij gelijktijdig gebruik met voclosporine.

MMF

Gelijktijdige toediening van voclosporine met mycofenolaatmofetil (MMF) had geen klinisch significante invloed op de concentraties mycofenolzuur (MPA) in het bloed.

CYP3A4-substraten

Meervoudige orale toedieningen van voclosporine (0,4 mg/kg tweemaal daags) hadden geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van het gevoelige CYP3A4-substraat midazolam.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van voclosporine bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Lupkynis wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Borstvoeding

In een onderzoek bij 12 personen die borstvoeding gaven, was de hoogste geschatte voclosporinedosis die een volledig met de borst gevoede zuigeling binnenkreeg 1,4% van de voor het gewicht van de moeder gecorrigeerde dosis (zie rubriek 5.2). Het is niet bekend welk effect voclosporine heeft op pasgeborenen/zuigelingen.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Lupkynis moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens over het effect van voclosporine op de vruchtbaarheid bij mensen. In onderzoek bij dieren werden veranderingen in het mannelijke voortplantingsstelsel in verband met voclosporine waargenomen (zie rubriek 5.3).

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Lupkynis heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen van het gebruik van voclosporine zijn een verlaagde eGFR (26,2 %) en hypertensie (19,1 %).

De vaakst gemelde ernstige bijwerkingen van het gebruik van voclosporine waren infecties (10,1 %), acuut nierletsel (3 %) en hypertensie (1,9 %).

In de eerste 4 weken van behandeling met voclosporine worden vaak hemodynamische eGFR-afnames ervaren, die vervolgens stabiliseren, zelfs als de behandeling wordt voortgezet (zie rubriek 4.4).

Getabelleerde lijst van bijwerkingen

Bijwerkingen die optraden bij patiënten met LN die de aanbevolen dosis voclosporine kregen met een mediane behandelingsduur van 1 jaar in twee placebogecontroleerde klinische onderzoeken en/of gebruik na het in de handel brengen, zijn samengevat in tabel 3.

Alle bijwerkingen zijn gerangschikt naar systeem/orgaanklasse (SOC) en frequentie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 3: Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Niet bekend
Infecties en parasitaire aandoeningen	Bovenste-luchtweginfectie ¹	Longontsteking Griep Herpes zoster Gastro-enteritis Urineweginfectie	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Anemie		
Immuunsysteem-aandoeningen			Overgevoeligheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		Hyperkaliëmie Verminderde eetlust	

Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn	Insult Tremor	
Bloedvataandoeningen	Hypertensie ²		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Hoest		
Maagdarmsstelselaandoeningen	Diarree Buikpijn ³	Misselijkheid Gingiva- hyperplasie ⁴ Dyspepsie Mondzweren	
Huid- en onderhuidaandoeningen		Alopecia Hypertrichose ⁵	
Aandoeningen van de nieren en urinewegen	Glomerulaire filtratiesnelheid verlaagd ^{6,7}	Acute nieraandoening ⁶ Acuut nierletsel ⁶	

¹ Omvat de volgende voorkeurstermen (PT's): virale bovensteluchtweginfectie en bovensteluchtweginfectie bacterieel

² Omvat de volgende voorkeurstermen (PT's): bloeddruk verhoogd, bloeddruk diastolisch verhoogd, diastolische hypertensie

³ Omvat de volgende voorkeurstermen (PT's): bovenbuikpijn, abdominaal ongemak

⁴ Omvat de volgende voorkeurstermen (PT's): gingivitis, gingiva-bloeding, gingivale hypertrofie, gingiva-zwelling

⁵ Omvat de volgende voorkeurstermen (PT's): hypertrichose, hirsutisme

⁶ Omvat de PT nierfunctiestoornis

⁷ Omvat de PT bloedcreatinine verhoogd

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Infecties

De totale incidentie van infectie was 62,2 % in de voclosporinegroep en 54,9 % in de placebogroep. Infecties die voorkwamen bij ten minste 5 % van de patiënten die voclosporine kregen, en ten minste 1 % frequenter dan bij patiënten die placebo kregen, waren urineweginfectie, virale bovensteluchtweginfectie, herpes zoster en gastro-enteritis. Ernstige infecties kwamen voor bij 10,1 % van de voclosporinepatiënten en 10,2 % van de placebopatiënten; de vaakst voorkomende waren pneumonie (voclosporine 4,1 %, placebo 3,8 %), gastro-enteritis (voclosporine 1,5 %, placebo 0,4 %) en urineweginfectie (voclosporine 1,1 %, placebo 0,4 %). Ernstige opportunistische infecties kwamen voor bij 1,1 % van de voclosporinepatiënten en 0,8 % van de placebopatiënten. Fatale infecties kwamen voor bij 0,7 % van de patiënten die voclosporine kregen en bij 0,8 % van de patiënten die placebo kregen (zie rubriek 4.4).

Nefrotoxiciteit

Bijwerkingen die wijzen op nefrotoxiciteit en die voorkwamen in een frequentie van ≥ 1 % hoger bij voclosporine dan bij placebo waren verlaagde eGFR (26,2 % tegenover 9,4 %), nierfunctiestoornis (5,6 % tegenover 2,6 %), acuut nierletsel (3,4 % tegenover 0,8 %) en hyperkaliëmie (1,9 % tegenover 0,8 %). Ernstige bijwerkingen werden gemeld bij 5,2 % van de voclosporinepatiënten en 3,4 % van de placebopatiënten.

De vaakst voorkomende bijwerkingen die leidden tot dosisaanpassing (verlaging van de dosis of tijdelijke stopzetting) waren verlaagde eGFR (voclosporine 23,6 %, placebo 6,8 %), nierfunctiestoornis (voclosporine 3,0 %, placebo 0,8 %) en acuut nierletsel (voclosporine 0,7 %, placebo 0 %). De vaakst voorkomende bijwerkingen die leidden tot permanente stopzetting van het geneesmiddel waren verlaagde eGFR (voclosporine 3,7 %, placebo 1,9 %) en nierfunctiestoornis (voclosporine 1,9 %, placebo 1,5 %). Na een eGFR-afname was de mediane tijd tot herstel 49 dagen voor patiënten die een eGFR-afname van ≥ 20 % vertoonden en voclosporine kregen. Evenzo was de mediane tijd tot herstel 102 dagen voor patiënten die een eGFR-afname ≥ 30 % vertoonden en voclosporine kregen.

Hypertensie

Hypertensie werd gemeld bij 19,1 % van de voclosporinepatiënten en 8,6 % van de placebopatiënten. De incidentie van hypertensie was het hoogst in de eerste 4 weken van behandeling met voclosporine en nam daarna af. Hypertensie was hevig bij 1,1 % van de voclosporinepatiënten en 0,8 % van de placebopatiënten. Ernstige hypertensie kwam voor bij 1,9 % van de voclosporinepatiënten en 0,4 % van de placebopatiënten.

Langdurige blootstelling (tot 36 maanden)

Het patroon van bijwerkingen bij aanhoudende behandeling (van 12 tot 36 maanden) kwam overeen met het waargenomen patroon in het eerste jaar van behandeling. De incidentie van de overgrote meerderheid van de voorvallen was in volgende jaren echter lager. De totale incidentie van infecties was 49,1 % in de voclosporinegroep en 43,0 % in de placebogroep. Infecties die bij ten minste 5 % van de patiënten die voclosporine kregen voorkwamen en ten minste 1 % frequenter dan bij patiënten die placebo kregen, waren urineweginfectie, bovensteluchtweginfectie, virale bovensteluchtweginfectie en gastro-enteritis. Ernstige infecties kwamen voor bij 6,9 % van de voclosporinepatiënten en 8,0 % van de placebopatiënten; coronavirusinfectie (voclosporine 1,7 %, placebo 5,0 %) en pneumonie viraal (voclosporine 1,7 %, placebo 0 %) kwamen het vaakst voor. Bijwerkingen die wijzen op nefrotoxiciteit en die voorkwamen in een hogere frequentie bij voclosporine dan bij placebo waren verlaagde eGFR (10,3 % tegenover 5,0 %) en nierfunctiestoornis (3,4 % tegenover 2,0 %). Hypertensie werd gemeld bij 8,6 % van de voclosporinepatiënten en 7,0 % van de placebopatiënten.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er zijn gevallen van onopzettelijke overdosering gemeld met voclosporine. De symptomen zijn onder meer tremor en tachycardie. In een interactieonderzoek bij gezonde vrijwilligers leidde gelijktijdige toediening van ketoconazol en voclosporine tot een 18,6-voudige toename in de blootstelling aan voclosporine en werden toenames in serumcreatinine, afnames in serummagnesium en stijgingen van de bloeddruk waargenomen. Symptomen van overdosering met andere calcineurineremmers (maar niet waargenomen bij voclosporine) zijn onder meer hoofdpijn, misselijkheid en braken, infecties, urticaria, lethargie, veranderingen in elektrolytspiegels en toenames in bloedureumstikstof en alanineaminotransferase.

Er is geen specifiek antidotum tegen voclosporinetherapie beschikbaar. Bij overdosering dienen algemene ondersteunende maatregelen en symptomatische behandeling te worden uitgevoerd, waaronder tijdelijke stopzetting van de behandeling met voclosporine en het beoordelen van de bloedureum-, serumcreatinine-, eGFR- en alanineaminotransferaseniveaus.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Immunosuppressiva, calcineurineremmers, ATC-code: L04AD03

Werkinsmechanisme

Voclosporine is een calcineurineremmend immunosuppressivum dat calcineurine op een dosisafhankelijke manier remt tot een maximale dosis van 1,0 mg/kg. Bij de activering van lymfocyten

is een verhoging van de intracellulaire calciumconcentraties betrokken. Calcineurine is een calcium-/calmoduline-afhankelijke fosfatase waarvan de activiteit nodig is voor de inductie van lymfokineproductie door en proliferatie van T-cellen. De immunosuppressieve activiteit leidt tot remming van de lymfocytenproliferatie, cytokineproductie door T-cellen en expressie van T-celactiverende oppervlakte-antigenen.

Farmacodynamische effecten

Elektrofysiologie van het hart

In een gerandomiseerd, met placebo en met actief middel (moxifloxacin 400 mg) gecontroleerd onderzoek met enkelvoudige dosis met parallelle onderzoeksopzet werd een dosisafhankelijk QT-verlengend effect gedetecteerd met voclosporine in het dosisbereik van 0,5 mg/kg tot 4,5 mg/kg (tot 9-voudige dekking van de therapeutisch blootstelling). Dosisafhankelijk QT-verlengend effect werd waargenomen met een tijd tot maximale QTc-toename die 4 tot 6 uur na dosering van verschillende dosisniveaus plaatsvond. De maximale gemiddelde placebo-gecorrigeerde veranderingen van QTcF vanaf baseline na voclosporinedoses van 0,5 mg/kg, 1,5 mg/kg, 3,0 mg/kg en 4,5 mg/kg waren respectievelijk 6,4 ms, 17,5 ms, 25,7 ms en 34,6 ms.

In een apart, gerandomiseerd, placebogecontroleerd cross-overonderzoek bij 31 gezonde proefpersonen werd een afwezigheid van grote gemiddelde toenames (d.w.z. > 20 ms) waargenomen na 7 dagen behandeling met voclosporine bij doses van 0,3 mg/kg, 0,5 mg/kg en 1,5 mg/kg tweemaal daags (ongeveer 6-voudige dekking van de therapeutische blootstelling). Het mechanisme voor het QT-verlengende effect zoals waargenomen in de onderzoeken met enkelvoudige dosis en meervoudige doses is niet bekend.

Op basis van gegevens bij LN-patiënten die voclosporine 23,7 mg of 39,5 mg tweemaal daags kregen, bleek uit een regressieanalyse van placebo-gecorrigeerde QTcF-verandering vanaf baseline een minimale negatieve helling (-0,065344 ms/ng/ml), die niet statistisch verschilt van een helling van 0 ($p = 0,1042$).

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De veiligheid en werkzaamheid van voclosporine werden onderzocht in twee placebogecontroleerde klinische onderzoeken (AURORA 1 en AURA-LV) bij patiënten met LN van klasse III of IV (alleen of in combinatie met klasse V) of zuiver klasse V. Alle patiënten kregen achtergrondtherapie met MMF (2 g/dag) en corticosteroïden (tot in totaal 1 g intraveneus (IV) methylprednisolon gedurende dag 1 en 2, gevolgd door een aanvangsdosis orale corticosteroïden van 25 mg/dag (of 20 mg/dag als het lichaamsgewicht < 45 kg was), opgebouwd tot 2,5 mg/dag in week 16).

Patiënten die het AURORA 1-onderzoek voltooiden, konden doorgaan in een tweejarig vervolgonderzoek (AURORA 2).

Fase 3 AURORA 1

Het AURORA 1-onderzoek was een prospectief, gerandomiseerd, dubbelblind fase 3-onderzoek waarin 23,7 mg (overeenkomend met een dosis van 0,37 mg/kg) voclosporine tweemaal daags ($n = 179$) werd vergeleken met placebo ($n = 178$) gedurende een behandelingsperiode van 52 weken. De demografische kenmerken van de patiënten in het onderzoek waren goed in evenwicht tussen de twee behandelingsgroepen. De gemiddelde leeftijd was 33 jaar (spreiding 18 jaar tot 72 jaar) en de meeste patiënten waren vrouw (87,7 %), van wie 81,8 % zwanger kon worden.

De meeste patiënten waren wit (36,1 %) of Aziatisch (30,5 %) en ongeveer een derde van de onderzoekspopulatie was van Spaanse of Latijns-Amerikaanse afkomst. Het gemiddelde gewicht was 66,5 kg (spreiding 36 kg tot 142 kg). De mediane tijd sinds diagnose van systemische lupus erythematosus (SLE) was 5,0 jaar en de mediane tijd sinds LN-diagnose was 2,0 jaar.

Voordat patiënten werden opgenomen in het onderzoek AURORA 1 waren de meesten (98 %) eerder behandeld voor LN. Ongeveer 55 % van de patiënten gebruikte ten tijde van de screening MMF. Het

percentage patiënten die niet eerder waren behandeld voor LN was zeer laag (2 %).

Meer patiënten in de voclosporinegroep dan in de placebogroep bereikten het primaire eindpunt van renale respons (tabel 4).

Tabel 4: AURORA 1 – Samenvatting van de voornaamste werkzaamheidseindpunten

	Voclosporine (n = 179) n (%)	Placebo (n = 178) n (%)	Oddsratio ten opzichte van placebo (95 %-BI)	p-waarde
Renale respons in week 52	73 (40,8)	40 (22,5)	2,65 (1,64; 4,27)	< 0,001
Renale respons in week 24	58 (32,4)	35 (19,7)	2,23 (1,34; 3,72)	= 0,002
Partiële renale respons* in week 24	126 (70,4)	89 (50,0)	2,43 (1,56; 3,79)	< 0,001
Partiële renale respons* in week 52	125 (69,8)	92 (51,7)	2,26 (1,45; 3,51)	< 0,001

* Partiële renale respons is gedefinieerd als een afname van 50 % in UPCR.

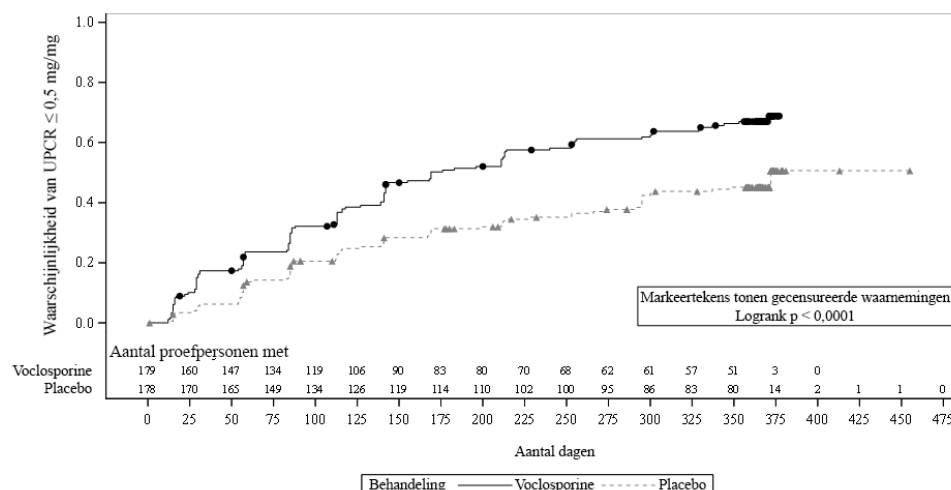
Opmerkingen: BI = betrouwbaarheidsinterval; UPCR = eiwit/creatinine-ratio in urine

Het totale percentage patiënten die elk van de voor het primaire eindpunt beoordeelde componenten na 52 weken had bereikt, was in de voclosporine- tegenover de placebogroep:

- eiwit/creatinine-ratio in urine (UPCR) $\leq 0,5$ mg/mg: 45,3 % tegenover 23,0 %
- met normale, stabiele nierfunctie (gedefinieerd als eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² of geen bevestigde afname vanaf baseline in eGFR van > 20 %): 82,1 % tegenover 75,8 %
- in aanwezigheid van aanhoudende, laag gedoseerde steroïden (niet meer dan 10 mg op ≥ 3 opeenvolgende dagen of op ≥ 7 dagen in totaal in de periode van week 44 tot en met week 52): 87,2 % tegenover 85,4 %
- en zonder noodmedicatie voor LN: 91,1 % tegenover 86,5 %

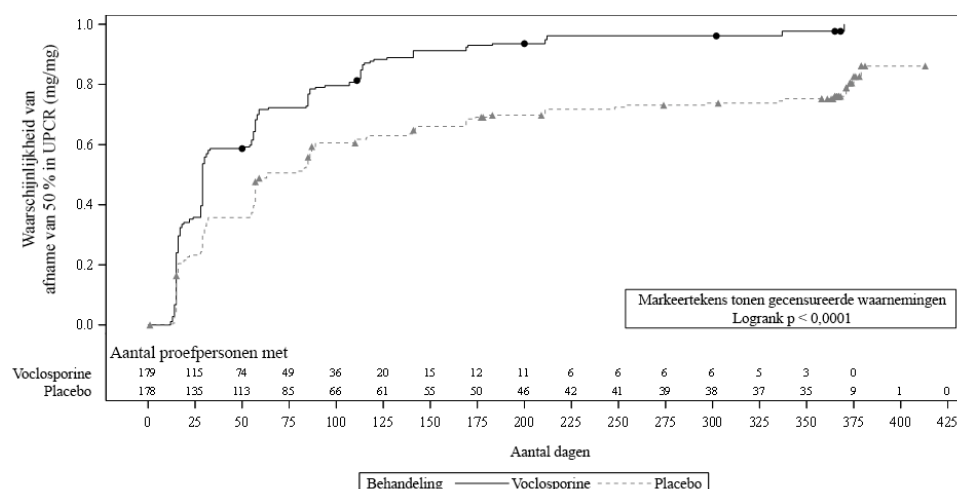
Meer patiënten in de voclosporinegroep dan in de placebogroep bereikten UPCR $\leq 0,5$ mg/mg (64,8 % tegenover 43,8 %) en de tijd tot UPCR $\leq 0,5$ mg/mg was significant korter voor voclosporinebehandeling (mediane tijd: 169 dagen tegenover 372 dagen voor placebobehandeling; hazardratio (HR) 2,02; 95 %-BI: 1,51; 2,70; $p < 0,001$).

Figuur 1: Kaplan-Meier-curve van tijd (dagen) tot UPCR $\leq 0,5$ mg/mg



De tijd om een daling in UPCR van 50 % te bereiken was significant korter voor de voclosporinegroep dan voor de placebogroep (HR 2,05; 95-% BI: 1,62; 2,60; $p < 0,001$). De mediane tijd tot 50 % daling in UPCR was 29 dagen voor voclosporine tegenover 63 dagen voor placebo (figuur 2).

Figuur 2: Kaplan-Meier-curve van tijd (dagen) tot 50 % daling in UPCR vanaf baseline



Meer dan 80 % van de patiënten in het AURORA 1-onderzoek bereikte een verlaging in de dosis orale corticosteroïden tot $\leq 2,5$ mg/dag in week 24 en deze dosis werd door meer dan 75 % van de patiënten in week 52 aangehouden.

Fase 3 AURORA 2

Het AURORA 2-onderzoek was een vervolgonderzoek om de veiligheid en werkzaamheid op lange termijn van voclosporine te evalueren bij patiënten die de behandeling in het AURORA 1-onderzoek hadden voltooid. Patiënten bleven dezelfde behandeling en dosis voclosporine ($n = 116$) of placebo ($n = 100$) krijgen als aan het einde van AURORA 1 en zetten de behandeling tot nog eens 2 jaar voort. Meer dan 85 % van de patiënten voltooidde het onderzoek (voclosporine: 87,1 %; placebo 85,0 %); 79,3 % van de voclosporinepatiënten en 73 % van de placebopatiënten kregen aan het einde van het onderzoek nog steeds de onderzoeksbehandeling.

De percentages patiënten met een renale respons in maand 36 waren 33 % (59/179) in de voclosporinegroep en 22 % (39/178) in de placebogroep (ITT, AURORA 1), en 51 % (59/116) in de voclosporinegroep en 39 % (39/100) in de placebogroep (ITT, AURORA 2).

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Lupkynis in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met LN (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening (voclosporine 23,7 mg tweemaal daags) is de mediane tijd tot het bereiken van maximale volbloedconcentraties (C_{max}) 1,5 uur (spreiding: 0,75 uur tot 2 uur). Met een toedieningsschema van tweemaal daags wordt de 'steady state' van voclosporine na 6 dagen bereikt en accumuleert voclosporine ongeveer 2-voudig ten opzichte van een enkelvoudige dosis. Bij 'steady state' waren de gemiddelde C_{max} in volbloed en dalwaarden vóór toediening voor voclosporine respectievelijk 120 ng/ml (32 % VC) en 15,0 nl/ml (49 % VC). In-vitrogegevens uit onderzoek of voclosporine een substraat is van de effluxtransporteiwitten P-gp of BCRP zijn niet overtuigend, maar er worden geen klinisch relevante effecten van P-gp-/BCRP-remmers verwacht.

Bij gelijktijdige toediening van voclosporine met voedsel daalde zowel de snelheid als de mate van absorptie. De $C_{\max}$ en AUC van voclosporine daalden met 53 % en 25 % wanneer het met vetrijk voedsel werd gegeven en met 29 % en 15 % wanneer het met vetarm voedsel werd gegeven. Deze veranderingen werden niet als klinisch relevant beschouwd. Daarom kan voclosporine zowel met als zonder voedsel worden ingenomen.

Distributie

Voclosporine is voor 97 % gebonden aan plasma-eiwitten. Voclosporine verdeelt zich uitgebreid in rode bloedcellen en de distributie tussen volbloed en plasma is concentratie- en temperatuurafhankelijk. Een farmacokinetische populatieanalyse bij patiënten leidde tot een schijnbaar distributievolume (V_{ss}/F) van 2.154 l.

Biotransformatie

Voclosporine wordt uitgebreid gemetaboliseerd, hoofdzakelijk door CYP3A4, tot oxidatieve metabolieten. Voclosporine is het voornaamste circulerende bestanddeel na een enkelvoudige dosis [^{14}C]-voclosporine. In menselijk volbloed werd één hoofdmetaboliet waargenomen en deze vertegenwoordigde 16,7 % van de totale blootstelling. De hoofdmetaboliet draagt naar verwachting niet bij aan de farmacologische activiteit van voclosporine, aangezien deze werd beschreven als ongeveer 8 keer minder krachtig in een lymfocytenproliferatie-assay en een lagere blootstelling dan voclosporine heeft.

Eliminatie

De gemiddelde schijnbare klaring bij 'steady state' (CL_{ss}/F) na voclosporine 23,7 mg tweemaal daags is 63,6 l/u (37,5 % VC). De gemiddelde terminale halfwaardetijd ($t_{1/2}$) bij 'steady state' is ongeveer 30 uur (spreiding: 24,9 uur tot 36,5 uur).

Na een enkelvoudige orale toediening van 70 mg [^{14}C]-voclosporine werd 94,8 % van de radioactiviteit teruggevonden tot 168 uur na toediening: 92,7 % werd aangetroffen in de ontlasting (waaronder 5 % onveranderd voclosporine) en 2,1 % werd aangetroffen in de urine (waaronder 0,25 % als onveranderd voclosporine).

Lineariteit/non-lineariteit

Bij gezonde vrijwilligers werd een non-lineariteit tussen dosis en blootstelling waargenomen aan de lage kant van het onderzochte dosisbereik (0,25 mg/kg tot 1,5 mg/kg tweemaal daags), wat een betrekkelijk klein effect op de farmacokinetiek had. De dosisproportionaliteitsfactor was altijd kleiner dan 1,5. Deze non-lineariteit is niet gedetecteerd in het dosisbereik dat bij LN-patiënten werd onderzocht.

Farmacokinetiek bij bijzondere patiëntengroepen

Nierfunctiestoornis

In klinische onderzoeken werd de nierfunctie gecontroleerd aan de hand van de eGFR en werden doses aangepast op basis van een vooraf gedefinieerd dosisaanpassingsprotocol. Ingeschreven LN-patiënten hadden een baseline-eGFR > 45 ml/min/1,73 m². Dosisaanpassingen moeten de in tabel 1 beschreven aanbevelingen volgen.

Uit een speciaal onderzoek naar nierfunctiestoornissen bleek dat de $C_{\max}$ en AUC na enkelvoudige en meervoudige doses voclosporine bij vrijwilligers met een lichte (creatinineklaring [CL_{Cr}] 60 ml/min tot 89 ml/min, zoals geschat door middel van Cockcroft-Gault) en matige (CL_{Cr} 30 ml/min tot 59 ml/min) nierfunctiestoornis vergelijkbaar waren met die bij vrijwilligers met een normale nierfunctie ($CL_{Cr} \geq 90$ ml/min). Na een enkelvoudige dosis voclosporine bij vrijwilligers met een ernstige nierfunctiestoornis ($CL_{Cr} < 30$ ml/min) namen de $C_{\max}$ en AUC respectievelijk 1,5-voudig en

1,7-voudig toe. Het effect van terminaal nierfalen (*end-stage renal disease*, ESRD) met of zonder hemodialyse op de farmacokinetiek van voclosporine is niet bekend (zie rubriek 4.2).

Leverfunctiestoornis

In een speciaal onderzoek naar leverfunctiestoornissen werd systemische blootstelling aan voclosporine bij patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis (respectievelijk Child-Pugh-klasse A en B) onderzocht ten opzichte van gezonde controles met een normale leverfunctie. Bij patiënten met een lichte of matige leverfunctiestoornis waren de C_{max} en AUC_{0-48} van voclosporine respectievelijk 1,5-voudig en ongeveer 2-voudig verhoogd (zie rubriek 4.2). Voclosporine is niet geëvalueerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh-klasse C) en wordt daarom niet aanbevolen voor gebruik bij deze patiënten (zie rubriek 4.4).

Leeftijd, geslacht, etniciteit en lichaamsgewicht

Een farmacokinetische populatieanalyse van de effecten van leeftijd, geslacht, etniciteit en lichaamsgewicht duidde niet op enige klinisch significante invloed van deze covariaten op de blootstelling aan voclosporine.

Lactatie

Na een enkelvoudige dosis van 23,7 mg voclosporine bij vrijwilligers die borstvoeding gaven (zie rubriek 4.6), werd gemiddeld 0,00472 mg voclosporine in 48 uur uitgescheiden in de moedermelk, waarbij 80% binnen 12 uur werd uitgescheiden. Uit de gegevens bleek dat de blootstellingsratio van voclosporine in melk en bloed van de moeder tussen 0,42 en 0,95 lag. Bij een moedermelkinname van 200 ml/kg/dag was de hoogste relatieve dosis voor de zuigeling 1,4% van de voor het gewicht van de moeder gecorrigeerde dosis.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er zijn geen bijwerkingen waargenomen in klinische onderzoeken. Echter bij dieren zijn bij soortgelijke blootstellingsniveaus als de klinische blootstellingsniveaus wel bijwerkingen waargenomen. Het betreft de volgende bijwerkingen die relevant zouden kunnen zijn voor klinische doeleinden:

Dieronderzoeken met herhaalde dosering hebben neurohistologische bevindingen opgeleverd van gliose en perivasculaire infiltraten in de hersenen en het ruggenmerg bij ratten, maar niet bij honden of apen. Deze bevindingen werden niet waargenomen bij doses van ongeveer 0,3 maal de maximale aanbevolen menselijke dosis (MRHD, *maximum recommended human dose*) van tweemaal daags 23,7 mg voclosporine, op basis van geneesmiddelblootstelling (AUC).

In een 39 weken durend onderzoek naar orale toxicologie met Java-ape traden kwaadaardige lymfomen op bij een dosis van 150 mg/kg/dag (ongeveer 4 keer en 7 keer boven de MRHD op basis van geneesmiddelblootstelling (AUC), voor respectievelijk mannelijke en vrouwelijke dieren). Bij deze dosis vertoonden apen hoge maten van immunosuppressie, zoals aangegeven door maximale calcineurineremmingsniveaus (E_{max}) hoger dan 80 %. De NOAEL-waarde (NOAEL, *No Observed Adverse Effect Level*) voor deze bevinding was 75 mg/kg/dag (ongeveer 4 maal de MRHD) op basis van geneesmiddelblootstelling (AUC), zowel voor mannelijke als vrouwelijke dieren.

In conventioneel onderzoek naar genotoxiciteit werden geen mutagene of genotoxische effecten van voclosporine waargenomen.

In een 2 jaar durend onderzoek naar carcinogeniteit bij muizen met oraal voclosporine werd een verhoogde incidentie van kwaadaardig lymfoom waargenomen bij de hoogste geteste dosis (30 mg/kg/dag; ongeveer 7,5 keer de MRHD op basis van geneesmiddelblootstelling [AUC]). Dit resultaat wordt beschouwd als secundair aan immunosuppressie in verband met voclosporine. De NOAEL-waarde was 10 mg/kg/dag (ongeveer 1 maal de MRHD op basis van geneesmiddelblootstelling [AUC]).

In een vruchtbaarheidsonderzoek bij ratten met een 50:50-mengsel van voclosporine en het cis-

isomeer ervan werden afnames in het gewicht van mannelijke voortplantingsorganen, waaronder de cauda epididymis, epididymis, zaadblaasjes, prostaat en teelballen opgemerkt bij een dosis van 25 mg/kg/dag. De NOAEL-waarde voor deze bevindingen was 10 mg/kg/dag (ongeveer 5 maal de MRHD op basis van geneesmiddelblootstelling [AUC]). Parings- en vruchtbaarheidsparameters, spermamotiliteit, -telling en -dichtheid, aantal oestrische fasen per 14 dagen, en keizersnedeparameters werden niet beïnvloed. Afnames in prostaat- en teelbalgewicht werden ook waargenomen in de 13 weken en 26 weken durende onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde dosering van een oraal 50:50-mengsel van voclosporine en de cis-isomeer daarvan bij doses van 25 mg/kg/dag en 10 mg/kg/dag, of 18 keer en 7 keer de MRHD, op basis van geneesmiddelblootstelling (AUC). De NOAEL-waarde voor deze effecten in het 26 weken durende onderzoek met herhaalde dosering was 2,5 mg/kg/dag (ongeveer 1 maal de MRHD op basis van geneesmiddelblootstelling [AUC]).

Onderzoeken naar embryofoetale ontwikkeling werden uitgevoerd met het 50:50-mengsel van voclosporine en het cis-isomeer ervan bij zowel ratten als konijnen en met voclosporine bij konijnen. Embryofoetale toxiciteit werd alleen waargenomen bij doses die gepaard gingen met maternale toxiciteit (bij doses van ongeveer 15 keer en 1 keer de MRHD op basis van geneesmiddelblootstelling [AUC] voor respectievelijk ratten en konijnen). De maternale effecten waren onder meer veranderingen in lichaamsgewicht en/of gezwollen borstklieren, terwijl de foetale effecten bestonden uit een lichte afname in lichaamsgewicht en aanverwante variaties in skeletontwikkeling. In de onderzoeken werden geen misvormingseffecten opgemerkt. De NOAEL-waarden waren 10 mg/kg/dag bij ratten en 1 mg/kg/dag bij konijnen (ongeveer 7 maal en 0,01 maal de MRHD voor respectievelijk ratten en konijnen, op basis van geneesmiddelblootstelling [AUC]).

In onderzoeken naar pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten vertraagde de maternale toxiciteit bij een dosis van 25 mg/kg/dag van een 50:50-mengsel van voclosporine en de cis-isomeer daarvan (ongeveer 17 keer de MRHD op basis van geneesmiddelblootstelling [AUC]) de partus (dystocia), wat leidde tot dalingen van het gemiddelde aantal totale gebaarde pups en overlevende pups per worp. Deze dosis hield verband met maternale toxiciteit op basis van verlaagde lichaamsgewichtstoename. Er werden geen bijwerkingen op moederdieren of hun pups waargenomen bij doses van ongeveer 3 keer de MRHD en lager (op basis van geneesmiddelblootstelling [AUC]) met een maternale orale NOAEL-dosis van 10 mg/kg/dag. Er waren geen effecten op gedrags- en lichamelijke ontwikkeling of op de voortplantingsprestatie van mannelijke of vrouwelijke pups. De dosis waarbij geen effect op de bevalling en overleving van pups werd waargenomen, was 10 mg/kg/dag.

De van geneesmiddel afkomstige radioactiviteit werd na orale toediening van [¹⁴C]-voclosporine aan zogende ratten snel gedistribueerd naar de melk. Wanneer een geneesmiddel in de melk van dieren aanwezig is, is het waarschijnlijk dat het ook in menselijke moedermelk aanwezig zal zijn.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Inhoud van de capsule

Ethanol
Vitamine E (E307) polyethyleenglycolsuccinaat (tocofersolan)
Polysorbaat 40
Middellangeketentriglyceriden

Omhuulsel van de capsule

Gelatine
Sorbitol
Glycerine
Gezuiverd water
Titaandioxide (E171)

IJzeroxide, rood (E172)

IJzeroxide, geel (E172)

Verwerkingshulpstoffen

Sojalecithine

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de oorspronkelijke blisterverpakking ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Zachte capsules zijn beschikbaar in koud gevormde aluminium blisterverpakkingen, gelamineerde achterlaag en afdeklaagmaterialen die samen thermisch verzegeld zijn. Elke blisterverpakking bevat 18 zachte capsules. Eén doos bevat 180 of 576 zachte capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1678/001 (180 zachte capsules)
EU/1/22/1678/002 (576 zachte capsules)

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 15 september 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lupkynis 7,9 mg zachte capsules
voclosporine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke zachte capsule bevat 7,9 mg voclosporine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat alcohol (ethanol), sorbitol en kan sporen van sojalecithine bevatten.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Zachte capsule
180 zachte capsules
576 zachte capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Oraal gebruik.
De zachte capsules in hun geheel inslikken.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de oorspronkelijke blisterverpakking ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/22/1678/001 (180 zachte capsules)
EU/1/22/1678/002 (576 zachte capsules)

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

lupkynis 7,9 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lupkynis 7,9 mg capsule
voclosporin

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Otsuka

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Lupkynis 7,9 mg zachte capsules

voclosporine (voclosporin)

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Lupkynis en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Lupkynis en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Lupkynis bevat de werkzame stof voclosporine. Het wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen vanaf 18 jaar met lupus nefritis (ontsteking van de nieren veroorzaakt door lupus).

Het werkzame bestanddeel in Lupkynis behoort tot een groep geneesmiddelen die calcineurineremmers worden genoemd. Deze middelen kunnen worden gebruikt om de afweerreactie van uw lichaam te regelen (immunosuppressiva). Bij lupus valt het immuunsysteem (het natuurlijke afweersysteem van het lichaam) ten onrechte delen van uw eigen lichaam aan, waaronder de nieren (lupus nefritis). Door de reactie van het immuunsysteem te verminderen, vermindert het middel de ontsteking van uw nieren en daarmee de symptomen, zoals zwelling van de benen, enkels of voeten, hoge bloeddruk, vermoeidheid. Ook gaan uw nieren beter werken.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U gebruikt andere geneesmiddelen zoals ketoconazoltabletten (voor de behandeling van het syndroom van Cushing, waarbij het lichaam te veel cortisol aanmaakt), itraconazol of claritromycine (voor de behandeling van sommige infecties met schimmels of bacteriën).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt als een van de volgende punten op u van toepassing is:

- Als uw nierziekte erger wordt, moet uw dosis van dit middel misschien veranderd worden. Uw arts zal regelmatig controleren hoe goed uw nieren werken.
- Als u een verhoogde kans heeft op erythrocytaire aplasie (PRCA). Dit is een zeldzame

- aandoening waarbij het beenmerg niet genoeg rode bloedcellen aanmaakt. U heeft een verhoogde kans op deze aandoening als u in het verleden bijvoorbeeld een infectie met parvovirus B19 heeft gehad of een behandeling heeft ondergaan die PRCA kan veroorzaken.
- Als u lijdt aan hoge bloeddruk of als u hoge bloeddruk krijgt. Uw arts zal uw bloeddruk in de eerste maand elke twee weken controleren en daarna regelmatig. Hij/zij kan u een middel geven om uw bloeddruk te verlagen of u vertellen om met het gebruik van dit middel te stoppen.
 - Dit middel kan een grotere kans geven op aandoeningen van het zenuwstelsel, zoals hoofdpijn, beven, veranderingen in uw gezichtsvermogen, toevallen, verwardheid of zwakte in een of meer ledematen. Als u last krijgt van een of meer van deze nieuwe symptomen of als bestaande symptomen erger worden, kan uw arts de dosis van dit middel verlagen. Hij of zij kan u ook vertellen dat u ermee moet stoppen (zie rubriek 4).
 - Als u van plan bent een vaccinatie te krijgen of in de afgelopen 30 dagen een vaccinatie heeft gekregen. Dit middel kan van invloed zijn op de reactie op vaccinatie. Vaccinatie tijdens behandeling met dit middel kan ook minder effectief zijn.
 - Als u last heeft gehad van plotselinge levensbedreigende allergische reacties (anafylactische reacties) op soja of pinda, mag u dit middel niet gebruiken.

Dit middel kan de kaliumspiegel in uw bloed verhogen, wat ernstig kan zijn en waarvoor behandeling nodig kan zijn. Uw arts zal uw kaliumspiegel tijdens de behandeling af en toe controleren.

Dit middel is niet onderzocht bij patiënten met ernstige leverklachten en wordt daarom niet aanbevolen bij deze patiënten.

Dit middel kan invloed hebben op de elektrische activiteit van uw hart (QT-verlenging). Dit kan ervoor zorgen dat uw hart niet regelmatig klopt (hartritmestoornis). De eerste symptomen zijn duizeligheid en flauwvallen.

Zonlicht en uv-licht

Dit middel kan de kans op bepaalde soorten kanker groter maken, vooral op kanker van de huid. Daarom moet u blootstelling aan zonlicht en uv-licht vermijden of beperken door geschikte beschermende kleding te dragen en vaak zonnebrandcrème met een hoge beschermingsfactor aan te brengen.

Infecties

Dit middel kan de kans op infecties groter maken. Sommige van die infecties kunnen erg of zelfs dodelijk zijn. Neem contact op met uw arts als u tekenen van infectie vertoont, zoals koorts, koude rillingen of een zere keel. Uw arts zal besluiten of u moet stoppen met het gebruik van dit middel (zie rubriek 4).

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Neem dit geneesmiddel niet in wanneer u jonger dan 18 jaar bent, omdat het niet is onderzocht in deze leeftijdsgroep.

Ouderen

Dit geneesmiddel wordt niet aanbevolen wanneer u ouder dan 75 jaar bent, omdat het niet is onderzocht in deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Lupkynis nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Vertel het uw arts vooral als u een of meer van de volgende middelen gebruikt:

- Middelen voor de behandeling van schimmelinfectie, zoals itraconazol en fluconazol.
- Middelen voor de behandeling van het syndroom van Cushing (waarbij het lichaam te veel cortisol aanmaakt), zoals ketoconazoltabletten.
- Middelen voor de behandeling van hoge bloeddruk of hartklachten, zoals digoxine, diltiazem en

- verapamil.
- Middelen voor het voorkomen van bloedstolsels, zoals dabigatranetexilaat.
- Middelen voor de behandeling van epilepsie, zoals carbamazepine en fenobarbital.
- Kruidenmiddelen die sint-janskruid bevatten, gebruikt voor de behandeling van lichte depressie.
- Middelen voor de verlichting van symptomen van hooikoorts (seizoensgebonden allergische rinitis), zoals fexofenadine.
- Antibiotica voor de behandeling van bacteriële infecties, zoals rifampicine, claritromycine en erytromycine.
- Middelen die het cholesterolgehalte verlagen, zoals simvastatine, atorvastatine, rosuvastatine en pravastatine.
- Middelen voor de behandeling van hiv-infecties, zoals het antiretrovirale middel efavirenz.

Waarop moet u letten met eten en drinken?

Dit middel kan zowel met als zonder voedsel worden ingenomen. Eet geen grapefruit (pompelmoes) en drink geen grapefruitsap (pompelmoessap) tijdens behandeling met dit middel, aangezien dit effect kan hebben op de werking van het middel.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Dit middel wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Vertel het uw arts als u borstvoeding geeft. Dit middel kan terechtkomen in de moedermelk en het is niet bekend of dit middel schadelijk kan zijn voor uw baby. Uw arts zal met u bespreken of u moet stoppen met de behandeling met dit middel terwijl u borstvoeding geeft, of dat u moet stoppen met borstvoeding geven.

Er zijn geen gegevens over het effect van dit middel op de vruchtbaarheid bij mensen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is niet te verwachten dat Lupkynis invloed heeft op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

Lupkynis bevat alcohol

Dit middel bevat 21,6 mg ethanol (alcohol) per zachte capsule. Een dosis van 3 capsules Lupkynis bevat dus 64,8 milligram ethanol, overeenkomend met minder dan 2 milliliter bier of 1 milliliter wijn. Dit is zo weinig dat u hier niets van merkt.

Lupkynis bevat sorbitol

Dit middel bevat 28,7 mg sorbitol per zachte capsule.

Lupkynis kan sojalecithine bevatten

Dit middel kan minieme hoeveelheden sojalecithine bevatten. Als u een heftige (anafylactische) reactie van uw lichaam krijgt door soja of pinda's, mag u dit middel niet gebruiken.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De aanbevolen dosering van Lupkynis is drie capsules tweemaal daags, via de mond in te nemen.

De capsules moeten in hun geheel worden ingeslikt en kunnen met of zonder voedsel worden ingenomen.

Neem de dagelijks doses altijd rond dezelfde tijd van de dag in, met een tussentijd van minstens 8 uur. Het beste is om de doses zo precies mogelijk 12 uur na elkaar in te nemen (bijvoorbeeld om 8 uur 's ochtends en om 8 uur 's avonds).

Dit middel moet worden gebruikt in combinatie met een ander middel dat de afweer onderdrukt, mycofenolaatmofetil.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u per ongeluk te veel capsules inneemt, vertel dat dan onmiddellijk aan uw arts of uw apotheker. U kunt ook meteen contact opnemen met de dichtstbijzijnde afdeling Spoedeisende Hulp van een ziekenhuis. Symptomen van overdosering zijn bijvoorbeeld een snelle hartslag en ongecontroleerd schudden of beven in een of meer lichaamsdelen (tremor).

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u een dosis heeft gemist, neem die dan zo snel mogelijk in. Dat moet u binnen 4 uur na het missen van de dosis doen. Als er meer dan 4 uur zijn verstreken na de tijd dat u het middel normaal gesproken inneemt, sla die dosis dan over en neem de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop niet zelf met uw behandeling. Stop alleen wanneer uw arts zegt dat u moet stoppen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De volgende bijwerkingen kunnen met dit middel voorkomen:

Erge bijwerkingen

Als u last krijgt van een of meer van deze bijwerkingen, vraag dan onmiddellijk om medisch advies. Het kan zijn dat uw arts u adviseert om met dit middel te stoppen of de dosis verlaagt.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Symptomen van infectie (zoals koorts, pijn in het lichaam, vermoeidheid, hoesten of niezen, misselijkheid, braken of diarree)

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Nieuwe symptomen van zenuw- en hersenklachten, zoals toevallen

Andere bijwerkingen

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Infectie van de bovenste luchtwegen
- Minder rode bloedcellen, waardoor uw huid bleek wordt en u zwak of kortademig wordt (bloedarmoede of anemie)
- Hoofdpijn
- Hogere bloeddruk
- Hoesten
- Diarree
- Buikpijn
- Veranderingen in de werking van uw nieren, waardoor u mogelijk minder urine aanmaakt. Deze veranderingen kunnen ook gezwollen benen of voeten veroorzaken. Als u al gezwollen benen of

voeten had, kan de zwelling erger worden

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Koorts, hoesten, moeite met of pijn bij het ademen, piepende ademhaling, pijn op de borst bij het ademen (mogelijke symptomen van longontsteking)
- Infecties door bacteriën, zoals urineweginfecties, of door virussen, zoals gordelroos
- Ontsteking van uw maag en darmen
- Griep
- Te veel kalium in uw bloed, wat te zien is met bloedonderzoek
- Minder eetlust
- Beven
- Misselijkheid
- Abnormale zwelling, bloeding en/of ontsteking van uw tandvlees
- Mondzweren
- Het verteren van eten in uw lichaam gaat niet goed (indigestie)
- Haaruitval
- Meer dan normale en/of abnormale haargroei op welk lichaamsdeel dan ook

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Overgevoeligheid

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en op de blisterverpakking (doordrukstrip) na “EXP”. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de oorspronkelijke blisterverpakking ter bescherming tegen vocht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de wc en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is voclosporine. Elke zachte capsule Lupkynis bevat 7,9 mg voclosporine.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
Inhoud van de capsule: ethanol, vitamine E (E307) polyethyleenglycolsuccinaat (tocofersolan), polysorbaat 40 en middellangeketentriglyceriden.
Omhuysel van de capsule: gelatine, sorbitol, glycerine, gezuiverd water, titaandioxide (E171), ijzeroxide rood (E172), ijzeroxide geel (E172)
Hulpmiddel bij de verwerking: sojalecithine

Hoe ziet Lupkynis eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Lupkynis 7,9 mg roze/oranje, zachte capsules met een afmeting van ongeveer 13 mm × 6 mm, verpakt in blisterverpakkingen. Elke blisterverpakking bevat 18 zachte capsules. Eén doos bevat 180 of 576 zachte capsules.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Herikerbergweg 292

1101 CT Amsterdam

Nederland

Fabrikant

Millmount Healthcare Limited

Block-7, City North Business Campus, Stamullen, Co. Meath, K32 YD60,

Ierland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tél/Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Lietuva

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

България

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Тел: +31 (0) 20 85 46 555

Luxembourg/Luxemburg

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tél/Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Česká republika

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Magyarország

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Danmark

Otsuka Pharma Scandinavia AB

Tlf: +46 (0) 8 545 286 60

Malta

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Deutschland

Otsuka Pharma GmbH

Tel: +49 (0) 69 1700 860

Nederland

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Eesti

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Norge

Otsuka Pharma Scandinavia AB

Tlf: +46 (0) 8 545 286 60

Ελλάδα

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Τηλ: +31 (0) 20 85 46 555

Österreich

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

España

Otsuka Pharmaceutical S.A

Tel: +34 (0) 93 208 1020

Polska

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

France

Otsuka Pharmaceutical France SAS

Tél: +33 (0) 1 47 08 00 00

Portugal

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Hrvatska

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

România

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Tel: +31 (0) 20 85 46 555

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

BIJLAGE IV

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE
VOORWAARDEN VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor voclosporine, heeft het PRAC de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Gezien de beschikbare gegevens over overgevoeligheid uit klinisch onderzoek, meldingen in de fase na het in de handel brengen, waaronder 10 gevallen met een nauwe tijdsrelatie, 6 gevallen van positieve de-challenge en 2 gevallen van positieve re-challenge, ziet het PRAC een causale relatie tussen voclosporine en overgevoeligheid als ten minste een redelijke mogelijkheid.

Gezien de beschikbare gegevens over longontsteking uit klinische onderzoeken, meldingen in de fase na het in de handel brengen, waaronder 24 gevallen met een nauwe tijdsrelatie en gezien het plausibele werkingsmechanisme, ziet het PRAC een causale relatie tussen voclosporine en longontsteking als ten minste een redelijke mogelijkheid.

Gezien de beschikbare gegevens over mondzweren uit klinische onderzoeken, meldingen in de fase na het in de handel brengen, waaronder 11 gevallen met een nauwe tijdsrelatie, ziet het PRAC een causale relatie tussen voclosporine en mondzweren als ten minste een redelijke mogelijkheid.

Het PRAC heeft geconcludeerd dat de productinformatie van producten die voclosporine bevatten, dienovereenkomstig aangepast moeten worden.

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt het CHMP in met de algemene conclusies van het PRAC en de redenen voor die aanbeveling.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor voclosporine is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het (de) geneesmiddel(en) dat (die) voclosporine bevat(ten) ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.