

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## **1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Lupkynis 7,9 mg mjuka kapslar

## **2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING**

En mjuk kapsel innehåller 7,9 mg voklosporin (voclosporin).

### Hjälpämnen med känd effekt

En mjuk kapsel innehåller 21,6 mg etanol och 28,7 mg sorbitol.  
Lupkynis kan innehålla spår av sojalecitin, se avsnitt 4.4.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## **3. LÄKEMEDELSFORM**

Mjuk kapsel (kapsel)

Rosa/orangefärgade ovala mjuka kapslar som mäter cirka 13 mm × 6 mm.

## **4. KLINISKA UPPGIFTER**

### **4.1 Terapeutiska indikationer**

Lupkynis är indicerat i kombination med mykofenolatmofetil för behandling av vuxna patienter med aktiv systemisk lupus erythematosus (SLE)-nefrit av klass III, IV eller V (inklusive blandad klass III/V och IV/V).

### **4.2 Dosering och administreringssätt**

Behandling med Lupkynis ska inledas och övervakas av en kvalificerad läkare med erfarenhet av att diagnosticera och behandla SLE-nefrit.

#### Dosering

Den rekommenderade dosen är 23,7 mg (tre mjuka kapslar à 7,9 mg) två gånger dagligen.

Det rekommenderas att Lupkynis administreras på regelbundna tider, så nära ett 12-timmarsschema som möjligt, med minst 8 timmar mellan varje dos. Om en dos har hoppats över ska den tas så snart som möjligt, inom fyra timmar från den överhoppade dosen. Efter denna fyratimmarsperiod ska påföljande planerade dos tas på vanlig tid. Den påföljande dosen ska inte dubbleras.

Lupkynis ska användas i kombination med mykofenolatmofetil.

Läkarna ska utvärdera behandlingens effektivitet efter minst 24 veckors tid och göra en lämplig risk/nytta-analys för den fortsatta behandlingen.

#### *Dosjustering baserad på eGFR*

Det är rekommenderat att fastställa en baslinje för den beräknade glomerulära filtrationshastigheten

(eGFR) innan voklosporinbehandlingen inleds och att en bedömning görs varannan vecka under den första månaden och var fjärde vecka därefter.

Dosjustering krävs för individer vars eGFR har bekräftats vara nedsatt (d.v.s. i två på varandra följande bedömningar inom 48 timmar) och under 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Om eGFR förblir  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> krävs ingen dosjustering (se tabell 1).

**Tabell 1: Rekommenderad dosjustering baserad på eGFR**

| Bekräftad minskning av eGFR från baslinjen <sup>1</sup> | Rekommendation                                                                                                                                                                                                                |
|---------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| $\geq 30$ % minskning                                   | Avbryt administreringen av voklosporin. Återinsätt behandlingen när eGFR har återhämtats, med 7,9 mg (en kapsel) två gånger dagligen, och öka dosen i den mån det tolereras med hänsyn till njurfunktionen.                   |
| $> 20$ % och $< 30$ % minskning                         | Minska dosen av voklosporin med 7,9 mg (en kapsel) två gånger dagligen.<br>Återupprepa testet inom två veckor. Om eGFR-minskningen inte har återhämtats minskas dosen med ytterligare 7,9 mg (en kapsel) två gånger dagligen. |
| $\leq 20$ % minskning                                   | Bibehåll aktuell dos och övervaka.                                                                                                                                                                                            |

<sup>1</sup> Om eGFR förblir  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> krävs ingen åtgärd.

Det rekommenderas att de patienter som behöver dosminskning bedöms på nytt inom två veckor vad gäller återhämtning av eGFR. För patienter som fått minskad dos till följd av sänkt eGFR ska en dosökning övervägas, med 7,9 mg två gånger dagligen för varje eGFR-mätning som är  $\geq 80$  % av baslinjen. Startdosen ska inte överskridas.

#### *Samtidig administrering med måttliga CYP3A4-hämmare*

Vid samtidig administrering av måttliga hämmare av cytokrom P450 (CYP)3A4 (t.ex. verapamil, flukonazol eller diltiazem) måste den dagliga dosen sänkas till 15,8 mg på morgonen och 7,9 mg på kvällen (se avsnitt 4.5).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Hos patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion (Child–Pugh-klass A respektive B) är den rekommenderade startdosen 15,8 mg två gånger dagligen. Effekten av voklosporin hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child–Pugh-klass C) har inte utvärderats, och voklosporin kan inte rekommenderas för denna patientpopulation (se avsnitt 4.4 och 5.2).

#### *Nedsatt njurfunktion*

Noggrann övervakning av njurfunktionen rekommenderas (se tabell 1 och avsnitt 4.4). Det finns endast begränsade data avseende användning av Lupkynis hos patienter med baslinje-eGFR på 30 till  $< 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Användning av Lupkynis till dessa patienter rekommenderas endast om nyttan överväger riskerna, och med en startdos på 23,7 mg två gånger dagligen.

Lupkynis har inte studerats hos patienter med allvarlig nedsättning av njurfunktionen (eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) och rekommenderas inte för dessa patienter, såvida inte nyttan överväger riskerna. Ifall det används är den rekommenderade startdosen 15,8 mg två gånger dagligen (se avsnitt 5.2).

#### *Äldre*

Det finns begränsade data för patienter med SLE-nefrit över 65 år, och data för patienter över 75 år saknas helt. Lupkynis rekommenderas inte för patienter över 75 års ålder (se avsnitt 5.2).

#### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för Lupkynis till barn och ungdomar från 5 till 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga. Det finns ingen relevant användning för Lupkynis till barn med SLE-nefrit under 5 års ålder.

## Administreringssätt

### Oral användning

De mjuka kapslarna måste sväljas hela och kan tas med eller utan mat.

Det är inte rekommenderat att ta Lupkynis tillsammans med grapefrukt eller grapefruktjuice (se avsnitt 4.5).

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1

Samtidig administrering av voklosporin med starka CYP3A4-hämmare (t.ex. ketokonazol, itraconazol och klaritromycin; se avsnitt 4.5)

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Lymfom och andra maligniteter

Immunosuppressiva läkemedel ökar risken att utveckla lymfom och andra maligniteter, särskilt i huden. Det rekommenderas att patienterna instrueras att undvika eller begränsa oskyddad exponering för solljus och UV-ljus.

#### Allvarliga infektioner

Immunosuppressiva läkemedel, däribland voklosporin, kan öka risken att utveckla bakterie-, virus-, svamp- och protozoainfektioner, inklusive opportunistiska infektioner som kan bli allvarliga eller dödliga (se avsnitt 4.8). Patienterna måste övervakas noga med avseende på infektioner medan de behandlas med voklosporin. Om infektion uppkommer ska nyttan av fortsatt voklosporinbehandling bedömas med hänsyn till risken med fortsatt administrering.

#### Njurtoxicitet

Liksom med andra kalcineurinhämmare har biverkningar i form av akut försämrad njurfunktion eller sänkningar av eGFR kunnat iakttagas hos patienter som behandlats med voklosporin. Under de första veckornas behandling med voklosporin har man observerat hemodynamiska sänkningar av eGFR (se avsnitt 4.8). Detta kan hanteras genom dosjusteringar. Regelbunden övervakning av eGFR-nivåerna rekommenderas (se avsnitt 4.2).

#### Erytroblastopeni

Fall av erytroblastopeni (PRCA) har rapporterats hos patienter som fått behandling med en annan kalcineurinhämmare. Alla dessa patienter hade riskfaktorer för PRCA, exempelvis infektion med parvovirus B19, primär sjukdom eller samtidig behandling förknippad med PRCA. Mekanismen bakom PRCA i samband med kalcineurinhämmare är inte klarlagd. Om PRCA diagnostiseras ska utsättning av Lupkynis övervägas.

#### Hyperkalemi

Hyperkalemi, som kan vara allvarlig och kräva behandling, har rapporterats i samband med kalcineurinhämmare, däribland voklosporin (se avsnitt 4.8). Samtidig användning av läkemedel förknippade med hyperkalemi (t.ex. kaliumsparande diuretika, hämmare av angiotensinkonverterande enzym [ACE] eller angiotensinreceptorblockerare [ARB]) kan öka risken för hyperkalemi. Det rekommenderas att patienterna övervakas regelbundet under behandlingens gång med avseende på kaliumnivåer i serum.

## Hypertoni

Voklosporin kan orsaka eller förvärra systemisk hypertoni (se avsnitt 4.8). Blodtrycket ska övervakas varannan vecka under den första månaden efter insättning av voklosporin och därefter på klinisk indikation. I händelse av en kliniskt bekymmersam förhöjning av blodtrycket ska rekommendationerna i tabell 2 följas.

**Tabell 2: Rekommendationer för behandling av hypertoni**

| Blodtryck                                                                                        | Rekommendation                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| systoliskt tryck $> 130$ och $\leq 165$ mmHg och<br>diastoliskt tryck $> 80$ och $\leq 105$ mmHg | Blodtryckssänkande behandling kan inledas/justeras.                                     |
| blodtryck $> 165/105$ mmHg, med hypertonisymtom                                                  | Avbryt administreringen av voklosporin och inled/justera blodtryckssänkande behandling. |

## QT-förlängning

Användning av voklosporin i kombination med andra läkemedel som är kända för att förlänga QTc kan medföra en kliniskt signifikant QT-förlängning. Vissa omständigheter kan ge ökad risk för torsade de pointes och/eller plötslig död i samband med läkemedel som förlänger QTc-intervallet, däribland bradykardi; hypokalemi eller hypomagnesemi; samtidig användning av andra läkemedel som förlänger QTc-intervallet; samt medfödd förlängning av QT-intervallet.

## Neurotoxicitet

Patienter som behandlas med immunsuppressiva läkemedel, däribland voklosporin, löper ökad risk för neurotoxicitet (se avsnitt 4.8). Patienterna ska övervakas med avseende på nytillkomna eller förvärrade neurologiska symtom, inklusive krampanfall, tremor eller tecken och symtom som kan tyda på bakre reversibelt encefalopatisyndrom (PRES). Om dessa uppträder ska dosminskning eller utsättning av voklosporin övervägas.

## Nedsatt leverfunktion

Voklosporin har inte studerats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child - Pugh-klass C), och användning till denna patientpopulation kan därför inte rekommenderas.

## Vacciner

Immunosuppressiva läkemedel kan påverka svaret på vaccination, och vaccination under pågående voklosporinbehandling kan vara mindre effektiv. Vaccination med levande försvagade vacciner ska undvikas.

## Samtidig användning av andra läkemedel

Samtidig administrering av voklosporin och måttliga eller starka inducerare av CYP3A4 kan inte rekommenderas (se avsnitt 4.5).

Säkerhet och effekt för voklosporin i kombination med cyklofosfamid har inte fastställts.

## Hjälpämnen

### *Etanol*

Detta läkemedel innehåller 21,6 mg alkohol (etanol) i varje mjuk kapsel. En dos Lupkynis à 23,7 mg innehåller alltså 64,8 mg etanol. Mängden per dos à 23,7 mg av detta läkemedel motsvarar mindre än 2 ml öl eller 1 ml vin. Den låga mängden alkohol i detta läkemedel ger inga märkbara effekter.

### *Sorbitol*

Detta läkemedel innehåller 28,7 mg sorbitol i varje mjuk kapsel. Den additiva effekten av samtidigt administrerade läkemedel som innehåller sorbitol (eller fruktos) och födointag av sorbitol (eller fruktos) ska beaktas. Innehållet av sorbitol i läkemedel för oralt bruk kan påverka biotillgängligheten av andra, samtidigt administrerade, läkemedel för oralt bruk.

### *Sojalecitin (möjlig rest från tillverkningsprocessen)*

Detta läkemedel kan innehålla spår av sojalecitin. Patienter som fått anafylaktiska reaktioner på soja eller jordnöt får inte använda detta läkemedel.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Voklosporin metaboliseras via CYP3A4 och är en hämmare av P-glykoprotein (P-gp) och organisk anjontransporterande polypeptid (OATP)1B1 och OATP1B3.

### Andra läkemedels potential att påverka exponeringen för voklosporin

Voklosporin metaboliseras via CYP3A4. Samtidig användning av läkemedel eller naturläkemedel som är kända för att hämma eller inducera CYP3A4 kan påverka metabolismen av voklosporin och leda till höjda eller sänkta voklosporinnivåer i blodet.

#### *CYP3A4-hämmare*

Exponeringen för voklosporin var 18,6 gånger högre i närvaro av den starka CYP3A4-hämmaren ketokonazol, jämfört med voklosporin administrerat ensamt. Samtidig administrering av voklosporin med starka CYP3A4-hämmare (t.ex. ketokonazol, itraconazol eller klaritromycin) är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Exponeringen för voklosporin var 2,71 gånger högre i närvaro av den måttliga CYP3A4-hämmaren verapamil, jämfört med voklosporin administrerat ensamt. Sänk dosen till 15,8 mg på morgonen och 7,9 mg på kvällen, ifall voklosporin administreras samtidigt med måttliga CYP3A4-hämmare (t.ex. verapamil, flukonazol, erytromycin, diltiazem, grapefrukt och grapefruktjuice; se avsnitt 4.2).

Svaga CYP3A4-hämmare kan öka exponeringen för voklosporin, men ingen studie har utförts *in vivo*. Det behövs ingen dosjustering när voklosporin administreras samtidigt med svaga CYP3A4-hämmare, men ytterligare övervakning av eGFR rekommenderas vid insättning av den svaga CYP3A4-hämmaren.

#### *CYP3A4-inducerare*

Exponeringen för voklosporin var 87 % lägre och den maximala koncentrationen ( $C_{\max}$ ) var 68 % lägre i närvaro av den starka CYP3A4-induceraren rifampicin (600 mg en gång om dagen i 10 på varandra följande dagar) jämfört med voklosporin administrerat ensamt. Samtidig administrering av flera doser av måttliga CYP3A4-inducerare förväntas också medföra kliniskt relevanta minskningar av exponeringen för voklosporin.

Starka och måttliga CYP3A4-inducerare (t.ex. karbamazepin, fenobarbital, rifampicin, johannesört eller efavirenz) kan inte rekommenderas för samtidig dosering med voklosporin (se avsnitt 4.4). Svaga CYP3A4-inducerare kan också leda till minskad exponering, och möjligen minskad effekt, men den kliniska relevansen är okänd.

### Potential för voklosporin att påverka exponering för andra läkemedel

#### *Substrat för P-gp*

Voklosporin är en hämmare av P-glykoprotein (P-gp). Samtidig administrering av voklosporin och flerfaldiga doser av digoxin ökade  $C_{\max}$  och area under kurvan (AUC) för digoxin med 1,51 respektive 1,25 gånger. Försiktighet måste iakttas vid samtidig administrering av voklosporin och känsliga substrat för P-gp, särskilt sådana med smala terapeutiska index (t.ex. digoxin, dabigatranetexilat eller fexofenadin). Dessa patienter ska övervakas på lämpligt sätt, enligt vad som framgår av märkningen

av respektive läkemedel.

#### *Substrat för OATP1B1/OATP1B3*

Voklosporin är en hämmare av transportörerna OATP1B1 och OATP1B3. I en klinisk studie ökade samtidig administrering av en enkeldos på 40 mg simvastatin och 23,7 mg voklosporin två gånger dagligen  $C_{\max}$  och AUC för den aktiva metaboliten simvastatinsyra (ett känsligt substrat för OATP1B1/OATP1B3) med en faktor 3,1 respektive 1,8. I samma studie var exponeringen för modersubstansen simvastatin (som även är ett substrat för BCRP) opåverkad vad gäller AUC, medan dess  $C_{\max}$  ökade med en faktor 1,6, vilket potentiellt kan tillskrivas en interaktion mellan BCRP i tarmen och voklosporin. Patienterna ska övervakas med avseende på biverkningar såsom muskelsjukdom och rabdomyolys när substrat för OATP1B1/OATP1B3 (t.ex. simvastatin, atorvastatin, pravastatin, rosuvastatin) används samtidigt med voklosporin.

#### *Substrat för BCRP*

Voklosporin hämmar BCRP-protein (Breast Cancer Resistance Protein) *in vitro*. Det går inte att utesluta en kliniskt relevant hämning av BCRP-protein i tarmen, och voklosporin kan öka koncentrationen av dessa substrat *in vivo*. Övervaka användningen av substrat för BCRP-protein, när de används samtidigt med voklosporin, eftersom små koncentrationsförändringar kan leda till allvarlig toxicitet (t.ex. rosuvastatin).

#### *MMF*

Samtidig administrering av voklosporin och mykofenolatmofetil hade ingen kliniskt signifikant inverkan på koncentrationerna av mykofenolsyra i blodet.

#### *Substrat för CYP3A4*

Flerfaldig peroral administrering av voklosporin (0,4 mg/kg två gånger dagligen) hade ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för det känsliga CYP3A4-substratet midazolam.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data (mindre än 300 graviditeter) från användningen av voklosporin hos gravida kvinnor. Djurstudier har uppvisat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Lupkynis rekommenderas inte under graviditeten eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

### Amning

I en studie med 12 ammande kvinnor var den högsta uppskattade dosen av voklosporin hos ett helammat spädbarn 1,4 % av moderns viktjusterade dos (se avsnitt 5.2). Effekten av voklosporin på nyfödda/spädbarn är inte känd.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Lupkynis efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

### Fertilitet

Det finns inga data vad gäller effekten av voklosporin på mänsklig fertilitet. I djurstudier observerades voklosporinrelaterade förändringar i handjurens fortplantningsorgan (se avsnitt 5.3).

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Lupkynis har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste rapporterade biverkningarna vid användning av voklosporin är sänkt eGFR (26,2 %) och hypertoni (19,1 %).

De vanligaste rapporterade allvarliga biverkningarna vid användning av voklosporin var infektioner (10,1 %), akut njurskada (3 %) och hypertoni (1,9 %).

Under de fyra första veckornas voklosporinbehandling är det vanligt med hemodynamiska minskningar av eGFR, vilka sedan stabiliseras, även vid fortsatt behandling (se avsnitt 4.4).

### Tabell över biverkningar

I tabell 3, nedan, sammanfattas de biverkningar som förekommit hos patienter med SLE-nefrit, vilka fått rekommenderad voklosporindos inom ramen för två placebokontrollerade kliniska studier och/eller efter godkännande för försäljning där behandlingens medianlängd varit 1 år.

Alla biverkningar är listade efter organsystem (SOC) och frekvens: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\,000$  till  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\,000$  till  $< 1/1\,000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\,000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

**Tabell 3: Biverkningar**

| Klassificering av organsystem                   | Mycket vanliga                                         | Vanliga                                                                      | Ingen känd frekvens |
|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| <b>Infektioner och infestationer</b>            | Infektion i de övre luftvägarna <sup>1</sup>           | Pneumoni<br>Influensa<br>Herpes zoster<br>Gastroenterit<br>Urinvägsinfektion |                     |
| <b>Blodet och lymfsystemet</b>                  | Anemi                                                  |                                                                              |                     |
| <b>Immunsystemet</b>                            |                                                        |                                                                              | Överkänslighet      |
| <b>Metabolism och nutrition</b>                 |                                                        | Hyperkalemi<br>Minskad aptit                                                 |                     |
| <b>Centrala och perifera nervsystemet</b>       | Huvudvärk                                              | Krampanfall<br>Tremor                                                        |                     |
| <b>Blodkärl</b>                                 | Hypertoni <sup>2</sup>                                 |                                                                              |                     |
| <b>Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum</b> | Hosta                                                  |                                                                              |                     |
| <b>Magtarmkanalen</b>                           | Diarré<br>Buksmärtor <sup>3</sup>                      | Illamående<br>Gingivalhyperplasi <sup>4</sup><br>Dyspepsi<br>Munsår          |                     |
| <b>Hud och subkutan vävnad</b>                  |                                                        | Alopeci<br>Hypertrikos <sup>5</sup>                                          |                     |
| <b>Njurar och urinvägar</b>                     | Minskad glomerulär filtrationshastighet <sup>6,7</sup> | Akut njursjukdom <sup>6</sup><br>Akut njurskada <sup>6</sup>                 |                     |

<sup>1</sup> Omfattar följande föredragna termer: virusinfektion i de övre luftvägarna, bakterieinfektion i de övre luftvägarna

<sup>2</sup> Omfattar följande föredragna termer: förhöjt blodtryck, förhöjt diastoliskt blodtryck, diastolisk hypertoni

<sup>3</sup> Omfattar följande föredragna termer: smärta i övre delen av buken, besvär från buken



- 4 Omfattar följande föredragna termer: gingivit, gingival blödning, gingival hypertrofi, gingival svullnad  
5 Omfattar följande föredragna termer: hypertrikos, hirsutism  
6 Omfattar den föredragna termen nedsatt njurfunktion  
7 Omfattar den föredragna termen förhöjd kreatininnivå i blod

## Beskrivning av utvalda biverkningar

### *Infektioner*

Den totala incidensen för infektioner var 62,2 % i voklosporingruppen och 54,9 % i placebogruppen. De infektioner som förekom, hos minst 5 % av de patienter som fick voklosporin och med minst 1 % högre frekvens än hos de patienter som fick placebo, var urinvägsinfektion, virusinfektion i de övre luftvägarna, herpes zoster samt gastroenterit. Allvarliga infektioner förekom hos 10,1 % av de patienter som fick voklosporin och hos 10,2 % av de patienter som fick placebo. Vanligast var pneumoni (voklosporin 4,1 %; placebo 3,8 %), gastroenterit (voklosporin 1,5 %; placebo 0,4 %) och urinvägsinfektion (voklosporin 1,1 %; placebo 0,4 %). Allvarliga opportunistiska infektioner rapporterades hos 1,1 % av patienterna med voklosporin och hos 0,8 % av patienterna med placebo. Dödliga infektioner förekom hos 0,7 % av de patienter som fick voklosporin och hos 0,8 % av de patienter som fick placebo (se avsnitt 4.4).

### *Njurtoxicitet*

Biverkningar som tyder på njurtoxicitet och som förekom med  $\geq 1$  % frekvens för voklosporin jämfört med placebo var minskad eGFR (26,2 % jämfört med 9,4 %), nedsatt njurfunktion (5,6 % jämfört med 2,6 %), akut njurskada (3,4 % jämfört med 0,8 %) och hyperkalemi (1,9 % jämfört med 0,8 %). Allvarliga biverkningar rapporterades hos 5,2 % av patienterna med voklosporin och hos 3,4 % av patienterna med placebo.

De vanligaste biverkningar som lett till dosjustering (minskad dos eller tillfällig utsättning) var minskad eGFR (voklosporin 23,6 %; placebo 6,8 %), nedsättning av njurfunktionen (voklosporin 3,0 %; placebo 0,8 %) samt akut njurskada (voklosporin 0,7 %; placebo 0). De vanligaste biverkningar som lett till bestående utsättning av läkemedlet var minskning av eGFR (voklosporin 3,7 %; placebo 1,9 %) samt nedsättning av njurfunktionen (voklosporin 1,9 %; placebo 1,5 %). Mediantiden till återhämtning var 49 dagar för voklosporinbehandlade patienter med en eGFR-minskning på  $\geq 20$  %. På liknande sätt var mediantiden till återhämtning 102 dagar för voklosporinbehandlade patienter med en eGFR-minskning på  $\geq 30$  %.

### *Hypertoni*

Hypertoni rapporterades hos 19,1 % av de patienter som behandlats med voklosporin och hos 8,6 % av de patienter som behandlats med placebo. Förekomsten av hypertoni var högst under behandlingens första veckor och minskade därefter. Hypertonin var svårartad hos 1,1 % av patienterna med voklosporin och hos 0,8 % av patienterna med placebo. Allvarlig hypertoni förekom hos 1,9 % av patienterna med voklosporin och hos 0,4 % av patienterna med placebo.

## Långvarig exponering (upp till 36 månader)

Mönstret av biverkningar under den fortsatta behandlingen (från 12 till 36 månader) överensstämde med vad som iakttagits under det första behandlingsåret, även om incidensen för det stora flertalet av biverkningarna var lägre under påföljande år. Den totala incidensen för infektioner var 49,1 % i voklosporingruppen och 43,0 % i placebogruppen. De infektioner som förekom, hos minst 5 % av de patienter som fick voklosporin och med minst 1 % högre frekvens än hos de patienter som fick placebo, var urinvägsinfektion, infektion i de övre luftvägarna, virusinfektion i de övre luftvägarna samt gastroenterit. Allvarliga infektioner förekom hos 6,9 % av de patienter som fick voklosporin och hos 8,0 % av de patienter som fick placebo. Vanligast var infektion orsakad av coronavirus (voklosporin 1,7 %; placebo 5,0 %) samt virusorsakad pneumoni (voklosporin 1,7 %; placebo 0 %). Biverkningar som tyder på njurtoxicitet, och som förekom med högre frekvens hos dem som fick voklosporin jämfört med dem som fick placebo, var minskad eGFR (10,3 % jämfört med 5,0 %) och nedsatt njurfunktion (3,4 % jämfört med 2,0 %). Hypertoni rapporterades hos 8,6 % av patienterna med voklosporin och hos 7,0 % av patienterna med placebo.

## Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

### **4.9 Överdosering**

Fall av oavsiktlig överdosering har rapporterats med voklosporin, med bland annat tremor och takykardi som symtom. I en interaktionsstudie med friska frivilliga gjordes en samtidig administrering av ketokonazol och voklosporin vilket resulterade i en 18,6 gånger högre exponering för voklosporin. liksom öknings av serumkreatinin, minskning av magnesium i serum samt förhöjt blodtryck. Symtom på överdosering av andra kalcineurinhämmare (men som inte observerats med voklosporin) är bland andra huvudvärk, illamående och kräkningar, infektioner, urtikaria, letargi, förändrade elektrolytnivåer och förhöjda halter av ureakväve i blod och alaninaminotransferas.

Det finns ingen specifik antidotbehandling mot voklosporin. Vid överdosering bör allmänna stödåtgärder och symtomatisk behandling sättas in, däribland tillfällig utsättning av voklosporinbehandlingen och bedömning av halterna av ureakväve i blod, serumkreatinin, eGFR och alaninaminotransferas.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: immunsuppressiva medel, kalcineurinhämmare, ATC-kod: L04AD03

#### Verkningsmekanism

Voklosporin är ett kalcineurinhämmande och immunsuppressivt medel som hämmar kalcineurin på ett dosberoende sätt upp till en maxdos på 1,0 mg/kg. Aktiveringen av lymfocyter innebär en ökning av de intracellulära kalciumkoncentrationerna. Kalcineurin är ett kalcium/kalmodulin-beroende fosfatas vars aktivitet är nödvändig för igångsättningen av T-cellernas lymfokinproduktion och tillväxt. Den immunhämmande aktiviteten medför en hämning av lymfocytproliferationen, T-cellernas cytokinproduktion liksom uttrycket av T-cellsaktiverande ytantigener.

#### Farmakodynamisk effekt

##### *Hjärtats elektrofysiologi*

I en randomiserad studie med placebo och aktiv kontroll (moxifloxacin 400 mg), enkeldos och parallellgruppsdesign upptäcktes en dosberoende effekt i form av QT-förlängning med voklosporin i dosintervallet 0,5 till 4,5 mg/kg (upp till 9 gånger vad den terapeutiska exponeringen omfattar). En dosberoende effekt i form av QT-förlängning observerades, där maximal QTc-ökning inträffade vid 4 till 6 timmar efter doseringen för de olika dosnivåerna. De maximala genomsnittliga placebo-justerade förändringarna av QTcF från baslinjen efter administrering av voklosporin i doserna 0,5 mg/kg, 1,5 mg/kg, 3,0 mg/kg och 4,5 mg/kg var 6,4 ms, 17,5 ms, 25,7 ms respektive 34,6 ms.

I en separat, randomiserad, placebokontrollerad crossoverstudie på 31 friska försökspersoner observerades en frånvaro av stora genomsnittliga öknings (d.v.s. > 20 ms) efter 7 dagars behandling med voklosporin i doserna 0,3 mg/kg, 0,5 mg/kg och 1,5 mg/kg två gånger dagligen (ungefär 6 gånger vad den terapeutiska exponeringen omfattar). Mekanismen bakom den QT-förlängningseffekt som observerats i enkeldos- och flerdosstudier är okänd.

Baserat på data från SLE-nefritpatienter som fått 23,7 eller 39,5 mg voklosporin två gånger dagligen uppvisade en regressionsanalys av placebokorrigerad QTcF-förändring från baslinjen en minimal negativ lutning (−0,065344 ms/ng/ml), vilket inte skiljer sig statistiskt från en lutning på 0

(p = 0,1042).

### Klinisk effekt och säkerhet

Säkerhet och effekt för voklosporin har undersökts i två placebokontrollerade kliniska prövningar (AURORA 1 och AURA-LV), hos patienter med SLE-nefrit av klass III eller IV (ensamt eller i kombination med klass V) eller endast klass V. Alla patienter fick bakgrundsbehandling med mykofenolatmofetil (2 g/dag) och kortikosteroider (sammanlagt upp till 1 g intravenös metylprednisolon under dag 1 och 2) följt av en inledande dos perorala kortikosteroider à 25 mg/dag (eller 20 mg/dag om kroppsvikten var < 45 kg), vilket trappades ned till 2,5 mg/dag fram till vecka 16.

Patienter som fullgjort studien AURORA 1 kunde fortsätta i den tvååriga fortsättningsstudien (AURORA 2).

#### *Fas 3, AURORA 1*

AURORA 1 var en prospektiv, randomiserad, dubbelblind studie i fas 3, som jämförde 23,7 mg (motsvarande en dos på 0,37 mg/kg) voklosporin två gånger dagligen (n = 179) jämfört med placebo (n = 178) under en 52 veckor lång behandlingsperiod. Patienternas demografiska egenskaper var väl balanserade mellan de båda behandlingsarmarna. Medelåldern var 33 år (i intervallet 18 till 72 år) och flertalet patienter var kvinnor (87,7 %), varav 81,8 % var fertila.

De flesta patienterna var vita (36,1 %) eller asiatiska (30,5 %) och ungefär en tredjedel av studiepopulationen var hispanisk eller av sydamerikansk härkomst. Medelvikten var 66,5 kg (i intervallet 36 till 142 kg). Mediantiden sedan diagnos av SLE (systemisk lupus erythematosus) var 5,0 år och mediantiden sedan diagnos av SLE-nefrit var 2,0 år.

Före inskrivning i studien AURORA 1 hade de flesta patienterna (98 %) redan fått behandling för SLE-nefrit, och cirka 55 % av patienterna tog mykofenolatmofetil vid screeningen. Endast en mycket liten andel av patienterna (2 %) var naiva för SLE-nefritbehandling.

Det fanns fler patienter i voklosporingruppen än i placebogruppen som uppnådde det primära effektmåttet i form av njursvar (tabell 4).

**Tabell 4: AURORA 1 – Sammanfattning av viktiga effektmått**

|                                      | <b>Voklosporin<br/>(n = 179)<br/>n (%)</b> | <b>Placebo<br/>(n = 178)<br/>n (%)</b> | <b>Oddsquot<br/>jämfört med<br/>placebo<br/>(95 % KI)</b> | <b>p-värde</b> |
|--------------------------------------|--------------------------------------------|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------|----------------|
| Njursvar vid vecka 52                | 73<br>(40,8)                               | 40<br>(22,5)                           | 2,65<br>(1,64; 4,27)                                      | < 0,001        |
| Njursvar vid vecka 24                | 58<br>(32,4)                               | 35<br>(19,7)                           | 2,23<br>(1,34; 3,72)                                      | = 0,002        |
| Ofullständigt njursvar* vid vecka 24 | 126<br>(70,4)                              | 89<br>(50,0)                           | 2,43<br>(1,56; 3,79)                                      | < 0,001        |
| Ofullständigt njursvar* vid vecka 52 | 125<br>(69,8)                              | 92<br>(51,7)                           | 2,26<br>(1,45; 3,51)                                      | < 0,001        |

\*Ofullständigt njursvar definieras som en 50-procentig minskning av UPCR.

Anmärkningar: KI = konfidensintervall; UPCR = protein-kreatininkvot i urin

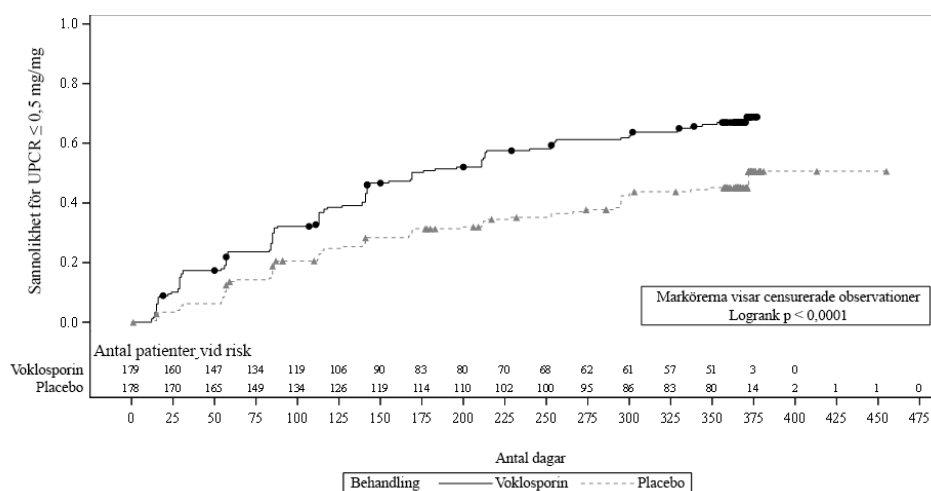
Total andel patienter i voklosporingruppen jämfört med placebogruppen som efter 52 veckor uppnått respektive komponent som bedöms för det primära effektmåttet:

- protein-kreatininkvot i urin (UPCR) ≤ 0,5 mg/mg: 45,3 % jämfört med 23,0 %
- med normal, stabil njurfunktion (definierad som eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> eller frånvaro av bekräftad sjukdom sedan baslinjen, genom en eGFR på > 20 %): 82,1 % jämfört med 75,8 %

- i närvaro av en långvarig, låg dos av steroider (inte mer än 10 mg i  $\geq 3$  dagar i följd eller sammanlagt  $\geq 7$  dagar under vecka 44–52): 87,2 % jämfört med 85,4 %
- och inte har fått något akutläkemedel mot SLE-nefrit: 91,1 % jämfört med 86,5 %

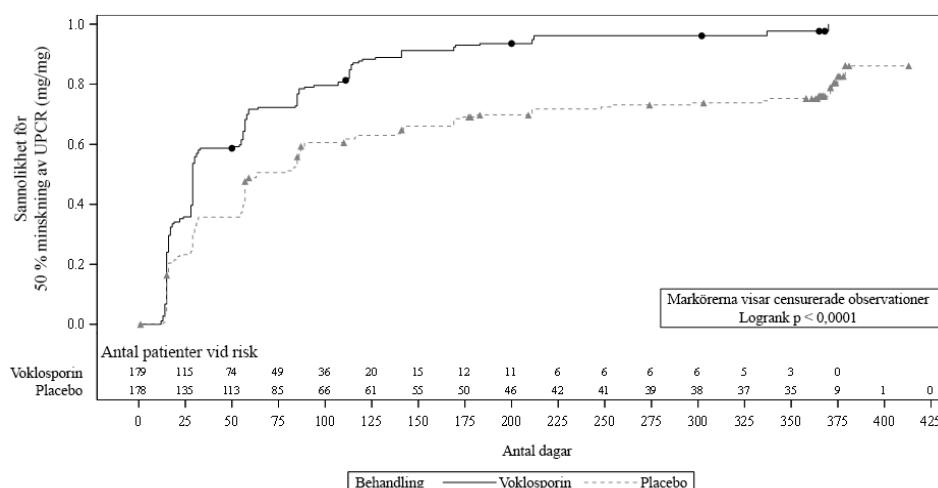
Det fanns fler patienter i voklosporingruppen än i placebogruppen som uppnådde  $\text{UPCR} \leq 0,5 \text{ mg/mg}$  (64,8 % jämfört med 43,8 %) och tiden fram till  $\text{UPCR} \leq 0,5 \text{ mg/mg}$  var signifikant kortare vid voklosporinbehandling (mediantid: 169 dagar jämfört med 372 dagar för placebobehandling; riskkvot 2,02; 95 % KI: 1,51; 2,70;  $p < 0,001$ ).

**Figur 1: Kaplan–Meier-kurva över tid (i dagar) till  $\text{UPCR} \leq 0,5 \text{ mg/mg}$**



Den tid som krävs för att uppnå en 50-procentig minskning av UPCR var signifikant kortare för voklosporingruppen än för placebogruppen (riskkvot 2,05; 95 % KI: 1,62; 2,60;  $p < 0,001$ ). Mediantiden för den 50-procentiga minskningen av UPCR var 29 dagar för voklosporin jämfört med 63 dagar för placebo (figur 2).

**Figur 2: Kaplan–Meier-kurva över tid (i dagar) till 50 % minskning av UPCR jämfört med baslinjen**



Över 80 % av patienterna i studien AURORA 1 uppnådde en minskad dos av perorala kortikosteroider till  $\leq 2,5 \text{ mg/dag}$  i vecka 24, och denna dos bibehölls av över 75 % av patienterna vid vecka 52.

### Fas 3, AURORA 2

AURORA 2 var en fortsättningsstudie för att utvärdera långsiktig säkerhet och effekt för voklosporin hos patienter som fullgjort behandlingen i studien AURORA 1. Patienterna stannade kvar på samma behandling och dos av voklosporin ( $n = 116$ ) eller placebo ( $n = 100$ ) som vid slutet av AURORA 1

och fortsatte behandlingen i upp till ytterligare två år. Över 85 % av patienterna fullgjorde studien (voklosporin 87,1 %; placebo 85,0 %) och 79,3 % av patienterna med voklosporin och 73 % av patienterna med placebo stod kvar på studiebehandlingen vid studiens slut.

Andelen patienter med njursvar vid månad 36 var 33 % (59/179) i voklosporingruppen och 22 % (39/178) i placebogruppen (ITT, AURORA 1) samt 51 % (59/116) i voklosporingruppen och 39 % (39/100) i placebogruppen (ITT, AURORA 2).

### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Lupkynis för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för SLE-nefrit (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Efter peroral administrering (23,7 mg voklosporin två gånger dagligen) är mediantiden för att uppnå maximala helblodskoncentrationer ( $C_{max}$ ) 1,5 timmar (intervall: 0,75 till 2 timmar). Vid dosering två gånger dagligen uppnås steady state för voklosporin efter 6 dagar och voklosporin ackumuleras i ungefär dubbelt så hög grad jämfört med en enkeldos. Vid steady state var medelvärde för  $C_{max}$  i helblod och dalvärdena före dosering för voklosporin 120 ng/ml (32 % CV) respektive 15,0 ng/ml (49 % CV). Det går inte att utifrån *in vitro*-data dra någon slutsats huruvida voklosporin utgör ett substrat för utflödestransportörerna P-gp eller BCRP, men P-gp/BCRP-hämmare förväntas inte ge några kliniskt relevanta effekter.

Administrering av voklosporin samtidigt med mat minskade både absorptionsgraden och absorptionshastigheten.  $C_{max}$  och AUC för voklosporin minskades med 53 % respektive 25 % när det gavs tillsammans med fettrik mat och med 29 % respektive 15 % när det gavs tillsammans med fettsnål mat. Dessa förändringar ansågs inte vara kliniskt relevanta. Voklosporin kan därför tas med eller utan mat.

### Distribution

Voklosporin är till 97 % bundet till plasmaproteiner. Voklosporin fördelas i hög grad till de röda blodcellerna och fördelningen mellan helblod och plasma är koncentrations- och temperaturberoende. En populationsfarmakokinetisk analys av patienter medförde en uppskattad distributionsvolym ( $V_{ss}/F$ ) på 2 154 l.

### Metabolism

Voklosporin metaboliseras i hög grad, främst via CYP3A4, och bildar oxidativa metaboliter. Voklosporin är den främsta cirkulerande komponenten efter en enkeldos av [ $^{14}\text{C}$ ]-voklosporin. En huvudsaklig metabolit har observerats i humant helblod, vilken motsvarade 16,7 % av den totala exponeringen. Den huvudsakliga metaboliten förväntas inte bidra till voklosporinets farmakologiska aktivitet eftersom den rapporterats ha en åttafaldigt lägre potential i ett lymfocytproliferationstest och dess exponering är lägre än för voklosporin.

### Eliminering

Genomsnittlig uppskattad clearance vid steady state ( $CL_{ss}/F$ ) efter 23,7 mg voklosporin två gånger dagligen är 63,6 l/h (37,5 % CV). Den genomsnittliga terminala halveringstiden ( $t_{1/2}$ ) vid steady state är cirka 30 timmar (intervall: 24,9 till 36,5 timmar).

Efter en enstaka peroral administrering av 70 mg [ $^{14}\text{C}$ ]-voklosporin kunde 94,8 % av radioaktiviteten återfinnas 168 timmar efter doseringen: 92,7 % återfanns i avföringen (varav 5 % som oförändrat

voklosporin) och 2,1 % återfanns i urinen (varav 0,25 % som oförändrat voklosporin).

### Linjäritet/icke-linjäritet

Hos friska frivilliga observerades en icke-linjäritet mellan dos och exponering i nedre änden av det studerade intervallet (0,25 till 1,5 mg/kg två gånger dagligen), vilket har en relativt liten inverkan på farmakokinetiken. Dosproportionalitetsfaktorn var alltid mindre än 1,5. Denna icke-linjäritet har inte iakttagits i det dosintervall som studerats hos patienter med SLE-nefrit.

### Farmakokinetik i särskilda patientgrupper

#### *Nedsatt njurfunktion*

I de kliniska studierna övervakades njurfunktionen via eGFR, och doserna justerades utifrån ett förutbestämt protokoll. De inskrivna patienterna med SLE-nefrit hade ett baslinje-eGFR på  $> 45$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Dosjustering ska följa de rekommendationer som ges i tabell 1.

I en särskild studie av nedsatt njurfunktion framkom att  $C_{\max}$  och AUC, efter enstaka och flerdagiga doser av voklosporin, uppvisade liknande värden för frivilliga med lindrig (kreatininclearance [ $CL_{Cr}$ ] 60 till 89 ml/min, förväntat värde enligt Cockcroft–Gaults formel) och måttlig ( $CL_{Cr}$  30 till 59 ml/min) nedsättning av njurfunktionen, jämfört med frivilliga med normal njurfunktion ( $CL_{Cr} \geq 90$  ml/min). Efter en enkeldos voklosporin till frivilliga med kraftigt nedsatt njurfunktion ( $CL_{Cr} < 30$  ml/min) ökade  $C_{\max}$  och AUC med 1,5 respektive 1,7 gånger. Det är inte känt vad terminal njursjukdom (ESRD), med eller utan hemodialys, har för inverkan på farmakokinetiken för voklosporin (se avsnitt 4.2).

#### *Nedsatt leverfunktion*

I en särskild leverfunktionsstudie undersöktes den systemiska exponeringen för voklosporin hos patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion (Child–Pugh-klass A respektive B) i jämförelse med friska kontrollpersoner med normal leverfunktion. Hos patienter med lindrigt eller måttligt nedsatt leverfunktion ökade  $C_{\max}$  och AUC<sub>0-48</sub> för voklosporin med cirka 1,5 respektive 2 gånger (se avsnitt 4.2). Voklosporin har inte utvärderats hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (Child–Pugh-klass C), och användning av läkemedlet till dessa patienter rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

#### *Ålder, kön, etnisk bakgrund och kroppsvikt*

En populationsfarmakokinetisk analys som utvärderade effekten av ålder, kön, etnisk bakgrund och kroppsvikt fann inga tecken på en kliniskt signifikant inverkan av dessa kovariat på exponeringen för voklosporin.

#### *Amning*

Efter en engångsdos på 23,7 mg voklosporin hos frivilliga ammande kvinnor (se avsnitt 4.6) utsöndrades i genomsnitt 0,00472 mg voklosporin i bröstmjölken på 48 timmar, varav 80 % utsöndrades inom 12 timmar. Data visade att exponeringsförhållandet för voklosporin mellan bröstmjölken och moderns blod låg i intervallet 0,42 till 0,95. För ett bröstmjölksintag på 200 ml/kg/dag var den högsta relativa spädbarnsdosen 1,4 % av moderns viktjusterade dos.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Följande biverkningar har inte konstaterats i kliniska studier, men har iakttagits i djurstudier vid exponeringar liknande klinisk exponering och bedöms därför ha en möjlig klinisk relevans:

Djurstudier med upprepad dosering har uppvisat neurohistologiska fynd av glios och perivaskulära infiltrat i hjärna och ryggmärg hos råttor, men inte hos hund eller apa. Dessa fynd gjordes inte vid doser på cirka 0,3 gånger den högsta rekommenderade dosen till människor (MRHD) på 23,7 mg voklosporin två gånger dagligen, baserat på läkemedelsexponering (AUC).

I en 39 veckor lång oral toxikologisk studie på cynomolgusapor förekom maligna lymfom vid en dos

på 150 mg/kg/dag (cirka 4 respektive 7 gånger högre än MRHD, baserat på läkemedelsexponeringen [AUC] hos han- respektive hondjur). Vid denna dosering erhöles en hög grad av immunhämning hos apor, vilket påvisas av maximala nivåer av kalcineurinhämning ( $E_{\max}$ ) på över 80 %. Observerad biverkningsfri nivå (NOAEL) för detta fynd var 75 mg/kg/dag (cirka 4 gånger MRHD, baserat på läkemedelsexponering [AUC], för han- och hondjur).

Inga mutagena eller gentoxiska effekter av voklosporin kunde observeras i konventionella gentoxicitetsstudier.

I en tvåårig karcinogenicitetsstudie av oralt voklosporin på mus observerades en ökad incidens av malignt lymfom vid den högsta testade dosen (30 mg/kg/dag, vilket är cirka 7,5 gånger MRHD baserat på läkemedelsexponering [AUC]). Detta resultat bedöms vara sekundärt till den voklosporinrelaterade immunhämningen. NOAEL var 10 mg/kg/dag (cirka 1 gånger MRHD, baserat på läkemedelsexponering [AUC]).

I en fertilitetsstudie på råtta, med en blandning 50:50 av voklosporin och dess cis-isomer, iaktogs viktnedgång hos hanarnas fortplantningsorgan, däribland cauda epididymis, epididymis, sädesblåsor, prostata samt testiklar, vid en dos på 25 mg/kg/dag. NOAEL för dessa fynd var 10 mg/kg/dag (cirka 5 gånger MRHD, baserat på läkemedelsexponering [AUC]). Parnings- och fertilitetsparametrar, spermernas rörlighet, antal och koncentration, antalet östrogenfaser per 14 dagar samt parametrar gällande kejsarsnitt var opåverkade. Viktnedgångar hos prostata och testiklar observerades även i de 13 respektive 26 veckor långa toxicitetsstudierna med upprepad dosering av en oral 50:50 blandning av voklosporin och dess cis-isomer i doserna 25 mg/kg/dag respektive 10 mg/kg/dag, eller 18 respektive 7 gånger MRHD, baserat på läkemedelsexponering (AUC). NOAEL för dessa effekter, i den 26 veckor långa studien med upprepad dosering, var 2,5 mg/kg/dag (cirka 1 gånger MRHD, baserat på läkemedelsexponering [AUC]).

Studier av embryonal och fetal utveckling utfördes, med en 50:50 blandning av voklosporin och dess cis-isomer, på både råtta och kanin samt med enbart voklosporin på kanin. Embryonal och fetal toxicitet observerades endast vid doser som förknippas med maternell toxicitet (vid doser cirka 15 gånger respektive 1 gång MRHD, baserat på läkemedelsexponering [AUC] hos råtta respektive kanin). De maternella effekterna omfattade förändrad kroppsvikt och/eller svullna mjölkkörtlar medan de fetala effekterna bestod av en liten minskning av kroppsvikten och därmed förknippade skelettrelaterade utvecklingsvariationer. Inga missbildningseffekter iaktogs i studierna. NOAEL var 10 mg/kg/dag för råtta och 1 mg/kg/dag för kanin (cirka 7 respektive 0,01 gånger MRHD, baserat på läkemedelsexponering [AUC], för råtta respektive kanin).

I pre- och postnatala studier på råtta konstaterades maternell toxicitet vid en dos på 25 mg/kg/dag av en 50:50 blandning av voklosporin och dess cis-isomer per dag (cirka 17 gånger MRHD för 23,7 mg voklosporin två gånger dagligen, baserat på läkemedelsexponering [AUC]), försenad förlossning (dystoci) som medförde en minskning av det genomsnittliga antalet förlösta ungar och av antalet överlevande ungar per kull. Denna dos förknippades med maternell toxicitet baserat på minskad viktökning. Inga biverkningar observerades på de dräktiga djuren eller deras ungar vid doser på cirka 3 gånger MRHD och lägre (baserat på läkemedelsexponering [AUC] med en maternell oral NOAEL-dos på 10 mg/kg/dag). Det förekom inga effekter på den beteendemässiga och fysiska utvecklingen eller på reproduktionsförmågan hos ungar av han- eller honkön. Den största dos som kunde ges, utan observerade effekter på förlossning och överlevnad hos ungarna, var 10 mg/kg/dag.

Den radioaktivitet som härrörde från läkemedlet distribuerades snabbt till mjölk efter oral administrering av [ $^{14}\text{C}$ ]-voklosporin till digivande råttor. När ett läkemedel förekommer i mjölk hos djur är det sannolikt att det också förekommer i mjölk hos människa.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Kapselns innehåll

etanol  
vitamin E (E307) polyetylenglykolsuccinat (tokofersolan)  
polysorbat 40  
medellångkedjiga triglycerider

#### Kapselns hölje

gelatin  
sorbitol  
glycerin  
renat vatten  
titandioxid (E171)  
järnoxid, röd (E172)  
järnoxid, gul (E172)

#### Hjälpämne i tillverkningsprocessen

sojalecitin

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalblistret. Fuktkänsligt.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

De mjuka kapslarna är förpackade i kallformade aluminiumblister med laminerat ytskikt och förslutningsmaterial som värmeförseglats. Varje blister innehåller 18 mjuka kapslar. En kartong innehåller 180 eller 576 mjuka kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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



**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/22/1678/001 (180 mjuka kapslar)

EU/1/22/1678/002 (576 mjuka kapslar)

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 15 september 2022

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV  
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR  
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET  
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN  
SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2)

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****KARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Lupkynis 7,9 mg mjuka kapslar  
voklosporin

**2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS**

En mjuk kapsel innehåller 7,9 mg voklosporin.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller alkohol (etanol) och sorbitol och kan innehålla spår av sojalecitin.

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK**

Mjuk kapsel  
180 mjuka kapslar  
576 mjuka kapslar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSGVÄG**

Ska sväljas  
Svälj de mjuka kapslarna hela.  
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i originalblisset. Fuktkänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/22/1678/001 (180 mjuka kapslar)  
EU/1/22/1678/002 (576 mjuka kapslar)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

lupkynis 7,9 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Lupkynis 7,9 mg kapsel  
voclosporin

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Otsuka

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**



## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till patienten**

### **Lupkynis 7,9 mg mjuka kapslar**

#### **Voklosporin (voclosporin)**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

#### **I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Lupkynis är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Lupkynis
3. Hur du tar Lupkynis
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Lupkynis ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Lupkynis är och vad det används för**

Lupkynis innehåller den aktiva substansen voklosporin. Det används vid behandling av vuxna från 18 års ålder med SLE-nefrit (inflammation i njuren till följd av systemisk lupus erythematosus, SLE).

Det aktiva innehållsämnet i Lupkynis tillhör en grupp av läkemedel som kallas kalcineurinhämmare som kan användas för att kontrollera kroppens immunförsvar (immunhämmare). Vid SLE har immunsystemet (kroppens naturliga försvarssystem) av misstag börjat angripa den egna kroppen, däribland njurarna (SLE-nefrit). Genom att minska immunsystemets aktivitet kan läkemedlet ta ned inflammationen i njurarna och därmed minska sådana symtom som svullna ben, anklar eller fötter, högt blodtryck och trötthet samt förbättra njurfunktionen.

#### **2. Vad du behöver veta innan du tar Lupkynis**

##### **Ta inte Lupkynis**

- om du är allergisk mot voklosporin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du tar andra läkemedel, exempelvis tabletter med ketokonazol (som används för att behandla Cushings syndrom, då kroppen producerar för mycket kortisol), itraconazol eller klaritromycin (som används för att behandla bakterie- och svampinfektioner).

##### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Lupkynis om något av följande gäller dig.

- Om din njursjukdom förvärras kan doseringen av detta läkemedel behöva ändras. Din läkare kommer med jämna mellanrum att kontrollera hur väl dina njurar fungerar.
- Om du har riskfaktorer för erytroblastopeni (PRCA) – ett ovanligt tillstånd där benmärgen inte tillverkar tillräckligt många röda blodkroppar. Sådana riskfaktorer är tidigare infektion med parvovirus B19 eller andra tidigare behandlingar som kan orsaka PRCA.

- Om du redan har eller utvecklar ett högt blodtryck: Din läkare kommer att kontrollera ditt blodtryck varannan vecka under den första månaden och därefter med jämna mellanrum. Läkaren kan ge dig blodtryckssänkande läkemedel eller säga åt dig att sluta ta detta läkemedel.
- Detta läkemedel kan öka risken för olika tillstånd i nervsystemet, exempelvis huvudvärk, skakningar, synförändringar, krampfall, förvirring eller svaghet i en eller flera kroppsdelar. Om du får något av dessa nya symtom, eller upplever försämring av befintliga symtom, kan din läkare överväga att avsluta behandlingen eller sänka dosen av detta läkemedel (se avsnitt 4).
- Om du planerar att vaccinera dig eller har fått en vaccination inom de senaste 30 dagarna: Detta läkemedel kan påverka svaret på vaccination, och vaccination under pågående behandling med detta läkemedel kan vara mindre effektiv.
- Om du tidigare haft plötsliga, livshotande allergiska reaktioner (anafylaktiska reaktioner) mot soja eller jordnöt ska du inte ta detta läkemedel.

Detta läkemedel kan öka nivåerna av kalium i blodet vilket kan bli allvarligt och kräva behandling. Din läkare kommer att kontrollera dina kaliumnivåer med jämna mellanrum under behandlingens gång.

Detta läkemedel har inte blivit studerat hos patienter med allvarliga leverproblem och rekommenderas därför inte för dessa patienter.

Detta läkemedel kan påverka hjärtats elektriska aktivitet (QT-förlängning). Detta kan medföra en hjärtrytmrubbning. Tidiga symtom är yrsel och svimning.

### **Solljus och UV-ljus**

Detta läkemedel kan öka risken att utveckla vissa typer av cancer, särskilt i huden. Du ska undvika eller begränsa din exponering för solljus och UV-ljus genom att bära lämpliga, skyddande kläder och regelbundet sätta på solskyddsmedel med hög skyddsfaktor.

### **Infektioner**

Detta läkemedel kan öka risken att du utvecklar infektioner varav vissa kan bli allvarliga eller rentav livshotande. Kontakta din läkare om du får tecken på infektion, exempelvis feber, frossa eller halsont. Din läkare bestämmer då om du behöver sluta ta detta läkemedel (se avsnitt 4).

### **Barn och ungdomar**

Ta inte detta läkemedel om du är yngre än 18 år eftersom det inte har studerats i denna åldersgrupp.

### **Äldre**

Detta läkemedel rekommenderas inte om du är äldre än 75 år eftersom det inte har studerats i denna åldersgrupp.

### **Andra läkemedel och Lupkynis**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller planerar att ta andra läkemedel.

Tala särskilt om för läkaren om du tar:

- läkemedel som används för att behandla svampinfektioner, exempelvis itrakonazol och flukonazol
- läkemedel som används för att behandla Cushings syndrom (då kroppen producerar för mycket kortisol), exempelvis tabletter med ketokonazol
- läkemedel som används för att behandla högt blodtryck eller hjärtproblem, exempelvis digoxin, diltiazem och verapamil.
- läkemedel som förebygger bildandet av blodproppar, exempelvis dabigatranetexilat
- läkemedel som används för att behandla epilepsi, exempelvis karbamazepin och fenobarbital
- naturläkemedel med johannesört som används för att behandla lättare nedstämdhet
- läkemedel som lindrar symtom vid säsongsallergi, exempelvis fexofenadin
- antibiotika som används för att behandla bakterieinfektioner, exempelvis rifampicin, klaritromycin och erytromycin

- läkemedel som sänker kolesterolhalten, exempelvis simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin och pravastatin
- läkemedel som används för att behandla hiv-infektioner, exempelvis det antiretrovirala medlet efavirenz.

### **Lupkynis med mat och dryck**

Detta läkemedel kan tas med eller utan mat. Undvik att äta grapefrukt eller dricka grapefruktjuice under behandlingen med detta läkemedel, eftersom det kan ändra läkemedlets funktion.

### **Graviditet, amning och fertilitet**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du tar detta läkemedel.

Detta läkemedel rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Informera din läkare om du ammar. Detta läkemedel kan överföras till bröstmjölks och det är inte känt om detta läkemedel kan påverka ditt barn. Din läkare diskuterar med dig om du ska avbryta behandlingen med detta läkemedel medan du ammar eller om du ska sluta amma.

Det finns inga data vad gäller effekten av detta läkemedel på mänsklig fertilitet.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Lupkynis förväntas inte ha någon inverkan på din förmåga att framföra fordon och använda maskiner.

### **Lupkynis innehåller alkohol**

Detta läkemedel innehåller 21,6 mg alkohol (etanol) i varje kapsel. En dos om tre kapslar Lupkynis innehåller alltså 64,8 mg etanol, vilket motsvarar mindre än 2 ml öl eller 1 ml vin. Den låga mängden alkohol i detta läkemedel ger inga märkbara effekter.

### **Lupkynis innehåller sorbitol**

Detta läkemedel innehåller 28,7 mg sorbitol i varje kapsel.

### **Lupkynis kan innehålla sojalecitin**

Detta läkemedel kan innehålla spår av sojalecitin. Om du får anafylaktiska reaktioner på soja eller jordnöt får du inte använda detta läkemedel.

## **3. Hur du tar Lupkynis**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkares anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rekommenderad dos av Lupkynis är tre kapslar som tas genom munnen två gånger dagligen.

Kapslarna måste sväljas hela och kan tas med eller utan mat.

Ta de dagliga doserna vid ungefär samma tid varje dag, med minst åtta timmars mellanrum, helst så nära tolv timmars mellanrum som möjligt (exempelvis 8.00 på morgonen och 20.00 på kvällen).

Detta läkemedel ska användas i kombination med ett annat immunhämmande läkemedel som heter mykofenolatmofetil.

### **Om du har tagit för stor mängd av Lupkynis**

Om du har tagit för många tabletter av misstag, tala genast med din läkare eller med närmaste akutmottagning. Symtom på överdosering kan vara hjärklappning och tremor (okontrollerade skakningar eller darrningar i en eller flera kroppsdelar).

### **Om du har glömt att ta Lupkynis**

Om du hoppat över en dos ska du ta den glömda dosen så fort som möjligt, inom fyra timmar från att du hoppat över den. Om det gått mer än fyra timmar sedan du egentligen skulle ha tagit läkemedlet hoppar du bara över den dosen och tar nästa ordinarie dos på vanlig tid. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

### **Om du slutar att ta Lupkynis**

Sluta inte med behandlingen om inte din läkare säger till dig att göra det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Följande biverkningar kan förekomma med detta läkemedel:

### **Allvarliga biverkningar**

Sök medicinsk vård omedelbart om några av dessa skulle uppstå, eftersom din läkare kan ordinera dig att sluta ta läkemedlet eller att sänka dosen.

**Mycket vanliga** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- infektionssymtom (exempelvis feber, smärta i kroppen, trötthetskänsla, hosta eller nysningar, illamående, kräkningar eller diarré)

**Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- nyttillkomna symtom på problem i hjärna eller nerver, exempelvis krampanfall

### **Övriga biverkningar**

**Mycket vanliga** (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- infektion i de övre luftvägarna
- minskat antal röda blodkroppar vilket kan göra huden blek och orsaka svaghetskänsla eller andfåddhet (anemi)
- huvudvärk
- förhöjt blodtryck
- hosta
- diarré
- smärta i buken (magen)
- förändrad njurfunktion vilket kan minska den mängd urin som produceras och kan leda till ny eller försämrad svullnad i benen eller fötterna

**Vanliga** (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- feber, hosta, svårigheter att andas eller smärtsam andning, väsande andning, smärta i bröstet i samband med andning (möjliga symtom på lunginflammation)
- infektioner som orsakas av bakterier, exempelvis urinvägsinfektion, eller som orsakas av virus, exempelvis bältros
- inflammation i mage och tarm
- influensa
- ökade halter av kalium som utvisas av blodprov
- minskad aptit
- skakningar
- illamående
- onormal svullnad, blödning och/eller inflammation i tandköttet
- munsår

- matsmältningsbesvär
- håravfall
- överdriven och/eller onormal hårväxt på någon del av kroppen

**Ingen känd frekvens** (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- Överkänslighet

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Lupkynis ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och på blistret efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i originalblistret. Fuktkänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är voklosporin. En mjuk kapsel med Lupkynis innehåller 7,9 mg voklosporin.
- Övriga innehållsämnen:  
*Kapselns innehåll:* etanol, vitamin E (E307), polyetylenglykolsuccinat (tokofersolan), polysorbat 40 och medellångkedjiga triglycerider  
*Kapselns hölje:* gelatin, sorbitol, glycerin, renat vatten, titandioxid (E171), röd järnoxid (E172), gul järnoxid (E172)  
*Hjälpämne i tillverkningsprocessen:* sojalecitin

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Lupkynis 7,9 mg rosa/orangefärgade, mjuka kapslar som mäter cirka 13 mm × 6 mm, förpackade i blister. Varje blister innehåller 18 mjuka kapslar. En kartong innehåller 180 eller 576 mjuka kapslar. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **Innehavare av godkännande för försäljning**

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

### **Tillverkare**

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Irland**

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

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Denna bipacksedel ändrades senast****Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.



#### **BILAGA IV**

#### **VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÄNNANDET (GODKÄNNANDENA) FÖR FÖRSÄLJNING**

## **Vetenskapliga slutsatser**

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för voklosporin är PRAC:s slutsatser följande:

Med anledning av tillgängliga data om överkänslighet från kliniska prövningar och rapporter efter godkännande för försäljning, inklusive 10 fall med ett närliggande temporalt förhållande, 6 fall med positiv ”dechallenge” och 2 fall av positiv ”rechallenge”, anser PRAC att ett orsaksförhållande mellan voklosporin och överkänslighet är en åtminstone rimlig möjlighet.

Med anledning av tillgängliga data om pneumoni från kliniska prövningar och rapporter efter godkännande för försäljning, inklusive 24 fall med ett närliggande temporalt förhållande, samt med hänsyn till en trolig verkningsmekanism, anser PRAC att ett orsaksförhållande mellan voklosporin och pneumoni är en åtminstone rimlig möjlighet.

Med anledning av tillgängliga data om munsår från kliniska prövningar och rapporter efter godkännande för försäljning, inklusive 11 fall med ett närliggande temporalt förhållande, anser PRAC att ett orsaksförhållande mellan voklosporin och munsår är en åtminstone rimlig möjlighet.

PRAC:s slutsats är att produktinformationen för läkemedel som innehåller voklosporin ska ändras i enlighet därmed.

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CHMP i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.

### **Skäl att ändra villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning**

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för voklosporin anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller voklosporin är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet (godkännandena) för försäljning ska ändras.