

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isso irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lupkynis 7,9 mg cápsulas moles

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula mole contém 7,9 mg de voclosporina.

Excipientes com efeito conhecido

Cada cápsula mole contém 21,6 mg de etanol e 28,7 mg de sorbitol. Lupkynis pode conter vestígios de lecitina de soja, ver secção 4.4.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula mole (cápsula)

Cápsulas moles ovais rosa/laranja medindo aproximadamente 13 mm × 6 mm.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Lupkynis está indicado em combinação com micofenolato de mofetil para o tratamento de doentes adultos com nefrite lúpica (NL) ativa de classe III, IV ou V (incluindo as classes mistas III/V e IV/V).

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Lupkynis deve ser iniciado e supervisionado por um médico qualificado com experiência no diagnóstico e tratamento da nefrite lúpica.

Posologia

A dose recomendada é de 23,7 mg (três cápsulas moles de 7,9 mg) duas vezes por dia.

Recomenda-se que Lupkynis seja administrado consistentemente o mais próximo possível de um esquema de 12 horas e com um mínimo de 8 horas entre cada dose. Se for omitida uma dose, esta deverá ser tomada assim que for possível nas 4 horas seguintes à toma agendada da dose em falta. Ultrapassadas as 4 horas, deverá ser tomada a dose normal seguinte no horário habitual. A dose seguinte não deve ser duplicada.

Lupkynis deve ser utilizado em combinação com micofenolato de mofetil.

Os médicos devem avaliar a eficácia do tratamento no espaço de pelo menos 24 semanas e fazer uma análise de risco-benefício apropriada para a continuação da terapia.

Ajuste da dose com base na eGFR

Recomenda-se estabelecer uma taxa de filtração glomerular estimada (eGFR) de base antes de iniciar

o tratamento com voclosporina e fazer avaliações a cada duas semanas no primeiro mês e a cada quatro semanas depois disso.

Os ajustes de dose são necessários para aqueles indivíduos cuja eGFR está confirmada como reduzida (ou seja, duas avaliações consecutivas em 48 horas) e abaixo de 60 ml/min/1,73 m². Se a eGFR permanecer \geq 60 ml/min/1,73 m², não é necessária qualquer modificação de dose (ver tabela 1).

Tabela 1: Ajustes recomendados da dose com base na eGFR

Diminuição confirmada de eGFR desde a linha de base¹	Recomendação
Diminuição \geq 30 %	Parar a administração de voclosporina. Reiniciar o tratamento após a recuperação da eGFR com 7,9 mg (1 cápsula) duas vezes por dia e aumentar conforme tolerado com base na função renal.
Diminuição $>$ 20 % e $<$ 30 %	Reduzir a dose de voclosporina em 7,9 mg (1 cápsula) duas vezes por dia. Testar novamente dentro de duas semanas; se a diminuição da eGFR não tiver sido recuperada, reduzir a dose em mais 7,9 mg (uma cápsula) duas vezes por dia.
Diminuição de \leq 20 %	Manter a dose atual e monitorizar.

¹ Se a eGFR permanecer \geq 60 ml/min/1,73 m², não é necessária qualquer ação

Recomenda-se que os doentes que necessitem de uma redução na dose sejam reavaliados quanto à recuperação da eGFR dentro de duas semanas. Para doentes que apresentaram uma diminuição na dose devido à redução da eGFR, deve considerar-se o aumento da dose em 7,9 mg duas vezes por dia para cada medição da eGFR que for \geq 80 % relativamente à linha de base; a dose inicial não deve ser excedida.

Coadministração de inibidores moderados do CYP3A4

Ao coadministrar Lupkynis com inibidores moderados do citocromo P450 (CYP)3A4 (por exemplo, verapamilo, fluconazol, diltiazem), a dose diária tem de ser reduzida para 15,8 mg de manhã e 7,9 mg à noite (ver secção 4.5).

Compromisso hepático

Em doentes com compromisso hepático ligeiro e moderado (Classes A e B de Child-Pugh, respetivamente), a dose inicial recomendada é de 15,8 mg duas vezes por dia. O efeito de voclosporina em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh) não foi avaliado e a voclosporina não é recomendada nesta população (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso renal

É recomendada a monitorização cuidadosa da função renal (ver tabela 1 e secção 4.4). Os dados disponíveis sobre o uso de Lupkynis em doentes com eGFR basal de 30 a $<$ 45 ml/min/1,73 m² são limitados. A utilização nestes doentes apenas é recomendada se o benefício superar o risco e com uma dose inicial de 23,7 mg duas vezes ao dia.

Lupkynis não foi estudado em doentes com insuficiência renal grave (eGFR $<$ 30 ml/min/1,73 m²) e não está recomendado nestes doentes, a menos que o benefício supere o risco. Se utilizado, a dose inicial recomendada é de 15,8 mg duas vezes por dia (ver secção 5.2).

Idosos

Os dados em doentes com NL $>$ 65 anos são limitados e não há dados em doentes com idade $>$ 75 anos. Lupkynis não está recomendado em doentes $>$ 75 anos de idade (ver secção 5.2).

População pediátrica

A segurança e a eficácia de Lupkynis em crianças e adolescentes com 5 a 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis. Não há utilização relevante de Lupkynis em crianças com idades inferiores a 5 anos na nefrite lúpica.

Modo de administração

Via oral.

As cápsulas moles têm de ser engolidas inteiras e podem ser tomadas com ou sem alimentos. Recomenda-se não tomar Lupkynis com toranja ou sumo de toranja (ver secção 4.5).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

A coadministração de voclosporina com inibidores fortes do CYP3A4 (p. ex., cetoconazol, itraconazol, claritromicina) (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Linfomas e outras neoplasias

Os imunossuppressores aumentam o risco de desenvolvimento de linfomas ou outras neoplasias, particularmente da pele. Recomenda-se que os doentes sejam aconselhados a evitar ou limitar a exposição desprotegida à luz solar e à luz UV.

Infeções graves

Os imunossuppressores, incluindo voclosporina, podem aumentar o risco de desenvolvimento de infeções bacterianas, virais, fúngicas e por protozoários, incluindo infeções oportunistas que podem ser graves ou fatais (ver secção 4.8). Os doentes têm que ser vigiados de perto em relação a infeções durante o tratamento com voclosporina. Em caso de infeção, o benefício de continuar a administração de voclosporina deve ser avaliado tendo em consideração o risco de administração continuada.

Toxicidade renal

Tal como com outros inibidores da calcineurina, foram observadas reações adversas de agravamento agudo da função renal ou de diminuição da eGFR em doentes tratados com voclosporina. Nas primeiras quatro semanas de tratamento com voclosporina, foram observadas reduções hemodinâmicas na eGFR (ver secção 4.8). Isto pode ser gerido com ajustes da dose. Recomenda-se a monitorização regular dos níveis de eGFR (ver secção 4.2).

Aplasia eritrocítica pura

Foram notificados casos de aplasia eritrocítica pura (AEP) em doentes tratados com um inibidor da calcineurina diferente. Todos estes doentes apresentavam fatores de risco para AEP, como infeção por parvovírus B19, doença subjacente ou tratamentos concomitantes associados a AEP. O mecanismo de AEP devida a inibidores da calcineurina não foi clarificado. Em caso de diagnóstico de AEP, dever-se-á considerar a descontinuação de Lupkynis.

Hipercalemia

A hipercalemia, que pode ser grave e exigir tratamento, foi notificada com inibidores da calcineurina, incluindo a voclosporina (ver secção 4.8). A utilização concomitante de fármacos associados com hipercalemia (p. ex., diuréticos poupadores de potássio, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (ECA), antagonistas do recetor da angiotensina (ARA)) pode aumentar o risco de hipercalemia. Recomenda-se que os doentes sejam vigiados em relação aos níveis séricos de potássio periodicamente durante o tratamento.

Hipertensão

A voclosporina pode causar ou piorar a hipertensão sistêmica (ver secção 4.8). A tensão arterial deve ser monitorizada a cada duas semanas durante o primeiro mês após iniciar voclosporina e, subsequentemente, segundo indicação clínica. Em caso de tensão arterial elevada preocupante em termos clínicos, devem seguir-se as recomendações constantes da tabela 2.

Tabela 2: Recomendações para a gestão da hipertensão

Tensão arterial	Recomendação
Tensão sistólica > 130 e ≤ 165 mmHg e Tensão diastólica > 80 e ≤ 105 mmHg	Pode ser iniciada/ajustada terapêutica anti-hipertensora
Tensão arterial > 165/105 mmHg, com sintomas de hipertensão	Parar a administração de voclosporina e iniciar/ajustar terapêutica anti-hipertensora

Prolongamento QT

A utilização de voclosporina em associação com outros medicamentos conhecidos por prolongar o QTc podem resultar num prolongamento clinicamente significativo do QT. Certas circunstâncias podem aumentar o risco de ocorrência de torsade de pointes e/ou morte súbita associada à utilização de medicamentos que prolongam o intervalo QTc, incluindo bradicardia, hipocaliemia ou hipomagnesemia, utilização concomitante de outros medicamentos que prolongam o intervalo QTc e a presença de prolongamento congénito do intervalo QT.

Neurotoxicidade

Os doentes a receber terapêuticas com imunossuppressores, incluindo a voclosporina, têm um maior risco de neurotoxicidade (ver secção 4.8). Os doentes devem ser vigiados em relação ao aparecimento ou agravamento de sintomas neurológicos, incluindo convulsões, tremores ou sinais e sintomas sugestivos de síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR) e a redução ou descontinuação de voclosporina deve ser considerada caso estes ocorram.

Compromisso hepático

A voclosporina não foi estudada em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh), pelo que não se recomenda a sua utilização nesta população de doentes.

Vacinação

Os imunossuppressores podem afetar a resposta à vacinação e a vacinação durante o tratamento com voclosporina pode ser menos eficaz. A utilização de vacinas vivas atenuadas deve ser evitada.

Utilização concomitante com outros medicamentos

A coadministração de voclosporina com indutores fortes do CYP3A4 não é recomendada (ver secção 4.5).

A segurança e a eficácia de voclosporina não foram estabelecidas em associação com ciclofosfamida.

Excipientes

Etanol

Este medicamento contém 21,6 mg de álcool (etanol) por cada cápsula mole. Assim, uma dose de 23,7 mg de Lupkynis contém 64,8 mg de etanol. A quantidade de cada dose de 23,7 mg deste medicamento é equivalente a menos de 2 ml de cerveja ou 1 ml de vinho. A pequena quantidade de álcool neste medicamento não terá quaisquer efeitos perceptíveis.

Sorbitol

Este medicamento contém 28,7 mg de sorbitol por cada cápsula mole. Deve-se ter em consideração o efeito aditivo da administração concomitante de produtos contendo sorbitol (ou frutose) e a ingestão de sorbitol (ou frutose) na dieta. O conteúdo em sorbitol nos medicamentos administrados por via oral pode afetar a biodisponibilidade de outros medicamentos administrados concomitantemente por via oral.

Lecitina de soja (resíduo potencial do processo de fabrico)

Este medicamento pode conter vestígios de lecitina de soja. Os doentes com histórico de reações anafiláticas a soja ou amendoins não podem usar este medicamento.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A voclosporina é metabolizada pelo CYP3A4 e é um inibidor da glicoproteína P (P-gp). É um inibidor *in vitro* do polipéptido transportador de aniões orgânicos (OATP)1B1 e OATP1B3.

Potencial de outros medicamentos para afetar a exposição a voclosporina

A voclosporina é metabolizada pelo CYP3A4. A utilização concomitante de medicamentos ou fitoterapêuticos reconhecidamente inibidores ou indutores do CYP3A4 pode afetar o metabolismo de voclosporina e, conseqüentemente, aumentar ou diminuir os níveis sanguíneos de voclosporina.

Inibidores do CYP3A4

A exposição à voclosporina foi 18,6 vezes superior na presença do inibidor forte do CYP3A4, cetoconazol, em comparação com a voclosporina administrada isoladamente. A coadministração de voclosporina com inibidores fortes do CYP3A4 (p. ex., cetoconazol, itraconazol, claritromicina) está contraindicada (ver secção 4.3).

A exposição à voclosporina foi 2,71 vezes superior na presença do inibidor moderado do CYP3A4, verapamilo, em comparação com a voclosporina administrada isoladamente. Reduza a dose para 15,8 mg de manhã e 7,9 mg à noite quando a voclosporina for coadministrada com inibidores moderados do citocromo CYP3A4 (p. ex., verapamilo, fluconazol, eritromicina, diltiazem, toranja e sumo de toranja, ver secção 4.2).

Os inibidores ligeiros do CYP3A4 podem aumentar a exposição à voclosporina, mas não foi realizado qualquer estudo *in vivo*. Não é necessário ajuste de dose quando a voclosporina é coadministrada com inibidores ligeiros do CYP3A4, mas recomenda-se a vigilância adicional da eGFR ao iniciar o tratamento com um inibidor ligeiro do CYP3A4.

Indutores do CYP3A4

A exposição à voclosporina foi 87 % inferior e a concentração máxima (C_{max}) foi 68 % inferior na presença do indutor forte do CYP3A4 rifampicina (600 mg uma vez ao dia durante 10 dias consecutivos) em comparação com a administração de voclosporina isoladamente. A coadministração de doses múltiplas de indutores moderados do CYP3A4 também deve resultar em diminuições clinicamente relevantes da exposição à voclosporina.

Não é recomendada a administração concomitante com indutores fortes e moderados do CYP3A4 (p. ex., carbamazepina, fenobarbital, rifampicina, hipericão, efavirenz) com voclosporina (ver secção 4.4). Os indutores ligeiros do CYP3A4 também podem levar à redução da exposição e possivelmente a uma diminuição do efeito, mas a relevância clínica é desconhecida.

Potencial de voclosporina para afetar a exposição a outros medicamentos

Substratos da P-gp

A voclosporina é um inibidor da glicoproteína P (P-gp). A administração concomitante de voclosporina com doses múltiplas de digoxina aumentou a C_{max} da digoxina e a área sob a curva

(AUC) em 1,51 vezes e 1,25 vezes, respetivamente. Tem de haver cautela em caso de coadministração de voclosporina com substratos sensíveis da P-gp, especialmente aqueles com índice terapêutico estreito (p. ex., digoxina, etexilato de dabigatran, fexofenadina), caso em que os doentes devem ser adequadamente vigiados conforme descrito no respetivo folheto informativo.

Substratos de OATP1B1/OATP1B3

O efeito da voclosporina nos substratos OATP1B1/OATP1B3 (p. ex., sinvastatina, atorvastatina, pravastatina) não foi estudado clinicamente. No entanto, a voclosporina é um inibidor *in vitro* de OATP1B1/OATP1B3, o que sugere que é possível um aumento na concentração destes substratos. Os doentes devem ser vigiados quanto a acontecimentos adversos, tais como miopatia e rabdomiólise, quando substratos OATP1B1/OATP1B3 são utilizados concomitantemente com voclosporina.

Substratos de BCRP

O efeito da voclosporina nos substratos da proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP) não foi estudado clinicamente. Uma inibição relevante da BCRP intestinal não pode ser excluída e a voclosporina pode aumentar a concentração destes substratos. Vigie a utilização de substratos de BCRP em que pequenas mudanças de concentração possam levar a toxicidade grave (p. ex., rosuvastatina) quando utilizados concomitantemente com voclosporina.

MMF

A coadministração de voclosporina com micofenolato de mofetil (MMF) não teve impacto clinicamente significativo nas concentrações sanguíneas do ácido micofenólico (MPA).

Substratos do CYP3A4

Administrações múltiplas de voclosporina por via oral (0,4 mg/kg duas vezes ao dia) não tiveram efeito clinicamente relevante na farmacocinética do substrato sensível do CYP3A4 midazolam.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de voclosporina em mulheres grávidas, é limitada (menos de 300 gravidezes expostas) ou inexistente. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Lupkynis não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Amamentação

Desconhece-se se a voclosporina/metabolitos são excretados no leite humano. Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção da voclosporina/metabolitos no leite (para mais pormenores ver secção 5.3). Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Lupkynis, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito da voclosporina sobre a fertilidade humana. Em estudos em animais, foram observadas alterações relacionadas com a voclosporina no trato reprodutor masculino (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Lupkynis sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas com mais frequência com o uso de voclosporina são diminuição da eGFR (26,2 %) e hipertensão (19,1 %).

As reações adversas graves notificadas com mais frequência com o uso de voclosporina foram infecções (10,1 %), lesão renal aguda (3 %) e hipertensão (1,9 %).

Nas primeiras 4 semanas de tratamento com voclosporina, ocorrem frequentemente reduções hemodinâmicas da eGFR, que estabilizam subsequentemente, mesmo quando o tratamento é continuado (ver secção 4.4).

Lista tabulada de reações adversas

As reações adversas que ocorreram em doentes com NL a receber a dose recomendada de voclosporina com uma duração mediana de tratamento de 1 ano em dois estudos clínicos controlados por placebo encontram-se resumidas na tabela 3.

Todas as reações adversas estão listadas por classe de sistema de órgãos (SOC) e frequência: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($1/1000$ a $< 1/100$); raras ($1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muito raras ($1/10\ 000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 3: Reações adversas

Classe de sistemas de órgãos	Muito frequentes	Frequentes
Infeções e infestações	Infeção das vias respiratórias superiores ¹	Gripe Herpes zóster Gastroenterite Infeção do trato urinário
Doenças do sangue e do sistema linfático	Anemia	
Doenças do metabolismo e da nutrição		Hipercaliemia Apetite diminuído
Doenças do sistema nervoso	Cefaleia	Convulsão Tremor
Vasculopatias	Hipertensão ²	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Tosse	
Doenças gastrointestinais	Diarreia Dor abdominal ³	Náuseas Hiperplasia gengival ⁴ Dispepsia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		Alopecia Hipertricose ⁵
Doenças renais e urinárias	Taxa de filtração glomerular diminuída ^{6,7}	Doença renal aguda ⁶ Lesão renal aguda ⁶

¹ Inclui os seguintes Termos Preferenciais (PT): infeção viral do trato respiratório superior e infeção bacteriana do trato respiratório superior

² Inclui os seguintes PT: tensão arterial aumentada, tensão arterial diastólica aumentada, hipertensão diastólica

- ³ Inclui os seguintes PT: dor no abdômen superior, mal-estar abdominal
⁴ Inclui os seguintes PT: gengivite, hemorragia gengival, hipertrofia gengival, edema gengival
⁵ Inclui os seguintes PT: hipertricose, hirsutismo
⁶ Inclui o PT compromisso renal
⁷ Inclui o PT creatinemia aumentada

Descrição de reações adversas selecionadas

Infeções

A incidência global de infeções foi de 62,2 % no grupo a receber voclosporina e 54,9 % no grupo a receber placebo. As infeções que ocorreram em pelo menos 5 % dos doentes a receber voclosporina e pelo menos 1 % mais frequentemente que nos doentes a receber placebo foram infeção do trato urinário, herpes zóster e gastroenterite. Ocorreram infeções graves em 10,1 % dos doentes a receber voclosporina e 10,2 % dos doentes a receber placebo; os mais frequentes foram pneumonia (voclosporina 4,1 %, placebo 3,8 %), gastroenterite (voclosporina 1,5 %, placebo 0,4 %) e infeção do trato urinário (voclosporina 1,1 %, placebo 0,4 %). Ocorreram infeções oportunistas graves em 1,1 % dos doentes a receber voclosporina e 0,8 % dos doentes a receber placebo. Ocorreram infeções fatais em 0,7 % dos doentes a receber voclosporina e em 0,8 % dos doentes a receber placebo (ver secção 4.4).

Toxicidade renal

As reações adversas sugestivas de toxicidade renal que ocorreram com uma frequência ≥ 1 % mais elevada em doentes a receber voclosporina em comparação com placebo foram a diminuição da eGFR (26,2 % vs. 9,4 %), compromisso renal (5,6 % vs. 2,6 %), lesão renal aguda (3,4 % vs. 0,8 %) e hipercaliemia (1,9 % vs. 0,8 %). Foram comunicadas reações adversas graves em 5,2 % dos doentes a receber voclosporina e 3,4 % dos doentes a receber placebo.

As reações adversas mais frequentes que levaram à modificação da dose (redução da dose ou descontinuação temporária) foram a diminuição da eGFR (voclosporina 23,6 %, placebo 6,8 %), compromisso renal (voclosporina 3,0 %, placebo 0,8 %) e lesão renal aguda (voclosporina 0,7 %, placebo 0). As reações adversas mais frequentes que levaram à descontinuação permanente do medicamento foram a diminuição da eGFR (voclosporina 3,7 %, placebo 1,9 %) e compromisso renal (voclosporina 1,9 %, placebo 1,5 %). Após uma diminuição do eGFR, a mediana do tempo de recuperação foi de 49 dias para os doentes em tratamento com voclosporina com uma diminuição do eGFR ≥ 20 %. Do mesmo modo, para os doentes com uma diminuição de eGFR de ≥ 30 %, a mediana do tempo para a recuperação foi de 102 dias de voclosporina.

Hipertensão

A hipertensão foi notificada em 19,1 % dos doentes a receber voclosporina e 8,6 % dos doentes a receber placebo. A incidência de tais acontecimentos foi mais elevada nas primeiras 4 semanas de tratamento com voclosporina e diminuiu a partir daí. A hipertensão foi grave em 1,1 % dos doentes a receber voclosporina e 0,8 % dos doentes a receber placebo. Ocorreu hipertensão grave em 1,9 % dos doentes a receber voclosporina e 0,4 % dos doentes a receber placebo.

Exposição prolongada (até 36 meses)

O padrão de reações adversas com a continuação do tratamento (de 12 a 36 meses) foi consistente com o observado no primeiro ano de tratamento; no entanto, as incidências da grande maioria dos acontecimentos foram menores nos anos subsequentes. A incidência global de infeções foi de 49,1 % no grupo a receber voclosporina e 43,0 % no grupo a receber placebo. As infeções que ocorreram em pelo menos 5 % dos doentes a receber voclosporina e pelo menos 1 % mais frequentemente que nos doentes a receber placebo foram infeção do trato urinário, infeção viral do trato respiratório superior e gastroenterite. Ocorreram infeções graves em 6,9 % dos doentes a receber voclosporina e 8,0 % dos doentes a receber placebo; as mais frequentes foram infeção por coronavírus (voclosporina 1,7 %, placebo 5,0 %) e pneumonia viral (voclosporina 1,7 %, placebo 0 %). As reações adversas sugestivas de toxicidade renal que ocorreram com uma frequência mais elevada em doentes a receber voclosporina em comparação com placebo foram a diminuição da eGFR (10,3 % vs. 5,0 %) e o compromisso renal (3,4 % vs. 2,0 %). A hipertensão foi notificada em 8,6 % dos doentes a receber voclosporina e 7,0 % dos doentes a receber placebo.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Foram notificados casos de sobredosagem accidental com voclosporina; os sintomas incluíram tremor e taquicardia. Num estudo de interação em voluntários saudáveis, a coadministração de cetoconazol e voclosporina levou a um aumento de 18,6 vezes da exposição à voclosporina e foram observados aumentos da creatinina sérica, diminuição do magnésio sérico e aumento da tensão arterial. Os sintomas de sobredosagem com outros inibidores da calcineurina (mas não observados com a voclosporina) incluem cefaleias, náuseas e vômitos, infeções, urticária, letargia, alterações nos níveis de eletrólitos e aumentos do azoto ureico no sangue e da alanina aminotransferase.

Não existe qualquer antídoto específico para a terapêutica com voclosporina. Se ocorrer sobredosagem, devem ser implementadas medidas gerais de suporte e tratamento sintomático, incluindo a interrupção temporária do tratamento com voclosporina e avaliação dos níveis de azoto ureico no sangue, creatinina sérica, eGFR e alanina aminotransferase.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Imunossuppressores, inibidores da calcineurina, código ATC: L04AD03

Mecanismo de ação

A voclosporina é um imunossupressor inibidor da calcineurina que inibe a calcineurina de forma dependente da dose até uma dose máxima de 1,0 mg/kg. A ativação de linfócitos envolve um aumento nas concentrações de cálcio intracelular. A calcineurina é uma fosfatase dependente de cálcio/calmodulina cuja atividade é necessária para a indução da produção e proliferação de linfocinas de células T. A atividade imunossupressora resulta na inibição da proliferação de linfócitos, produção de citocinas de células T e expressão de antígenos de superfície de ativação de células T.

Efeitos farmacodinâmicos

Eletrofisiologia cardíaca

Num estudo aleatorizado, de dose única, controlado ativamente (moxifloxacina 400 mg) e por placebo, com desenho de estudo paralelo, foi detetado efeito de prolongamento do intervalo QT dependente da dose com voclosporina no intervalo de dose de 0,5 mg/kg a 4,5 mg/kg (até 9 vezes a cobertura da exposição terapêutica). O efeito de prolongamento do intervalo QT dependente da dose foi observado com um tempo até o aumento máximo do intervalo QTc ocorrendo em 4 a 6 horas após a administração com diferentes níveis de dose. As alterações médias máximas ajustadas ao placebo de QTcF desde a linha de base após a dose de 0,5 mg/kg, 1,5 mg/kg, 3,0 mg/kg e 4,5 mg/kg de voclosporina foram de 6,4 ms, 17,5 ms, 25,7 ms e 34,6 ms, respetivamente.

Num outro estudo cruzado, aleatorizado, controlado por placebo, em 31 indivíduos saudáveis, foi observada ausência de grandes aumentos médios (ou seja, > 20 ms) após 7 dias de tratamento com voclosporina a 0,3 mg/kg, 0,5 mg/kg e 1,5 mg/kg duas vezes ao dia (cobertura de aproximadamente 6 vezes a exposição terapêutica). O mecanismo para o efeito de prolongamento do intervalo QT observado nos estudos de dose única e de dose múltipla é desconhecido.

Com base em dados em doentes com NL que receberam voclosporina 23,7 mg ou 39,5 mg duas vezes por dia, uma análise de regressão da alteração de QTcF corrigida por placebo em relação à linha de base mostrou um declive negativo mínimo (-0,065344 ms/ng/ml), não estatisticamente diferente de um declive de 0 ($p = 0,1042$).

Eficácia e segurança clínicas

A segurança e a eficácia da voclosporina foram investigadas em dois ensaios clínicos controlados por placebo (AURORA 1 e AURA-LV) em doentes com NL de Classe III ou IV (isoladamente ou em combinação com Classe V) ou Classe V pura. Todos os doentes receberam terapia de base com MMF (2 g/dia) e corticosteroides (até um total de 1 g de metilprednisolona intravenosa (IV) durante os dias 1 e 2, seguida de uma dose inicial de corticosteroides orais de 25 mg/dia (ou 20 mg/dia se o peso corporal foi < 45 kg), diminuída para 2,5 mg/dia na semana 16.

Os doentes que concluíram o estudo AURORA 1 poderiam prosseguir num estudo de continuação de 2 anos (AURORA 2).

AURORA 1 de fase 3

O estudo AURORA v1 foi um estudo de fase 3, prospetivo, aleatorizado, em dupla ocultação, comparando 23,7 mg (correspondente a uma dose de 0,37 mg/kg) duas vezes ao dia de voclosporina ($n = 179$) vs. placebo ($n = 178$) ao longo de um período de tratamento de 52 semanas. As características demográficas dos doentes do estudo foram bem equilibradas entre os dois grupos de tratamento. A idade média foi de 33 anos (intervalo de 18 a 72 anos) e a maioria dos doentes era do sexo feminino (87,7 %), dos quais 81,8 % estavam em idade fértil.

A maioria dos doentes era caucasiana (36,1 %) ou asiática (30,5 %), e aproximadamente um terço da população do estudo era hispânica ou latina. O peso médio foi de 66,5 kg (intervalo de 36 kg a 142 kg). A mediana do tempo desde o diagnóstico de lúpus eritematoso sistémico (LES) foi de 5,0 anos e a mediana de tempo desde o diagnóstico de NL foi de 2,0 anos.

Antes de participar no estudo AURORA 1, a maioria dos doentes (98 %) fora tratada para NL no passado, com aproximadamente 55 % dos doentes a tomar MMF aquando da seleção. A proporção de doentes não tratados anteriormente para NL era muito baixa (2 %).

Mais doentes no grupo de voclosporina do que no grupo de placebo atingiram o critério de avaliação primário de resposta renal (tabela 4).

Tabela 4: AURORA 1 – Resumo dos principais critérios de avaliação de eficácia

	Voclosporina (n = 179) n (%)	Placebo (n = 178) n (%)	Razão de chances vs. placebo (IC de 95 %)	Valor p
Resposta renal à semana 52	73 (40,8)	40 (22,5)	2,65 (1,64, 4,27)	< 0,001
Resposta renal à semana 24	58 (32,4)	35 (19,7)	2,23 (1,34, 3,72)	= 0,002
Resposta renal parcial* à semana 24	126 (70,4)	89 (50,0)	2,43 (1,56, 3,79)	< 0,001
Resposta renal parcial* à semana 52	125 (69,8)	92 (51,7)	2,26 (1,45, 3,51)	< 0,001

* Resposta renal parcial definida como uma redução de 50% na UPCR.

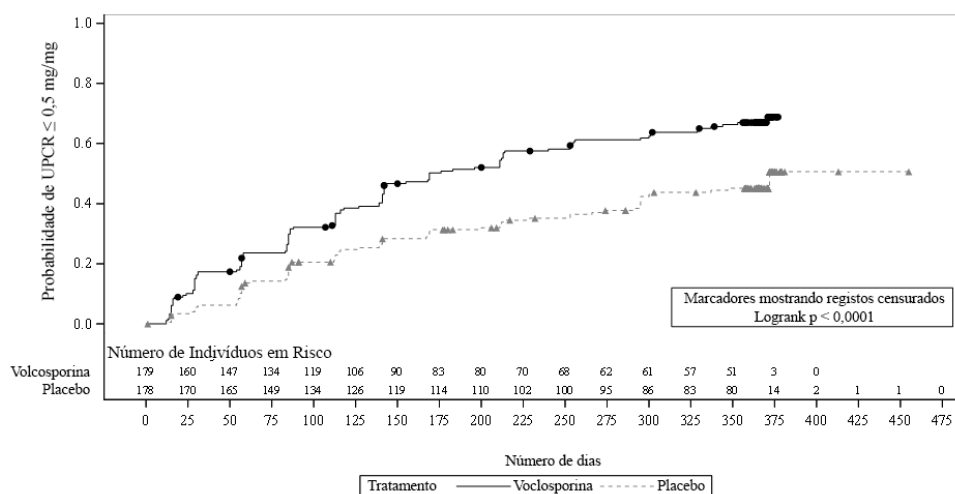
Notas: IC: Intervalo de confiança; UPCR: Relação proteína/creatinina na urina

A proporção global de doentes que atingiram cada um dos componentes avaliados para o critério de avaliação primário às 52 semanas no grupo de voclosporina vs placebo foi:

- relação proteína/creatinina na urina (UPCR) $\leq 0,5$ mg/mg: 45,3 % vs. 23,0 %
- com função renal normal e estável (definida como eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² ou nenhuma diminuição confirmada na eGFR > 20 % em relação à linha de base): 82,1 % vs. 75,8 %
- na presença de esteroides de dose baixa sustentada (não mais de 10 mg durante ≥ 3 dias consecutivos ou durante um total de ≥ 7 dias durante as semanas 44 a 52): 87,2 % vs. 85,4 %
- e sem receber medicação de resgate para a NL: 91,1 % vs. 86,5 %

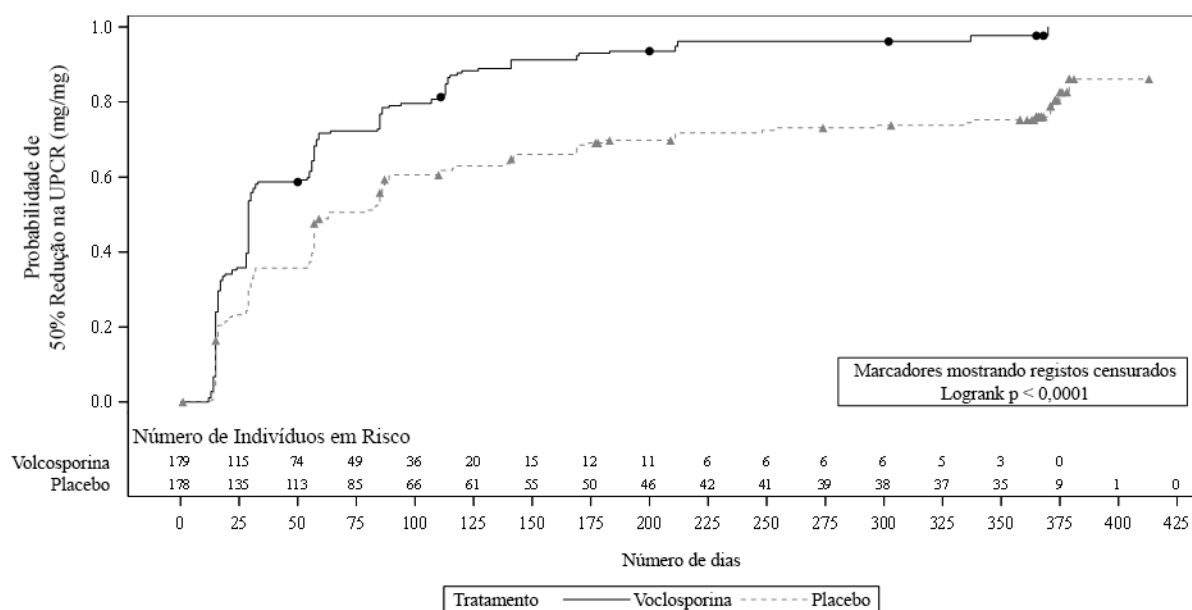
Mais doentes no grupo de voclosporina do que no grupo de placebo alcançaram UPCR $\leq 0,5$ mg/mg (64,8 % vs. 43,8 %) e o tempo para UPCR $\leq 0,5$ mg/mg foi significativamente menor para o tratamento com voclosporina (mediana de tempo: 169 dias vs. 372 dias para tratamento com placebo; razão de risco (HR) 2,02; IC de 95 %: 1,51, 2,70; $p < 0,001$).

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier de tempo (dias) para UPCR $\leq 0,5$ mg/mg



O tempo necessário para alcançar uma redução de 50 % na UPCR foi significativamente menor para o grupo de voclosporina do que para o grupo de placebo (HR 2,05; IC de 95 %: 1,62, 2,60; $p < 0,001$). A mediana de tempo para redução de 50 % na UPCR foi de 29 dias para voclosporina vs. 63 dias para placebo (figura 2).

Figura 2: Curva de Kaplan-Meier de tempo (dias) para uma redução de 50 % em relação à linha de base



Mais de 80 % dos doentes no estudo AURORA 1 alcançaram uma redução na dose de corticosteroide oral para $\leq 2,5$ mg/dia na semana 24 e essa dose foi mantida por mais de 75 % dos doentes na semana 52.

AURORA 2 de fase 3

O estudo AURORA 2 foi um estudo de continuação para avaliar a segurança e eficácia a longo prazo da voclosporina em doentes que concluíram o tratamento no estudo AURORA 1. Os doentes permaneceram no mesmo tratamento e dose de voclosporina ($n = 116$) ou placebo ($n = 100$) que no final de AURORA 1 e continuaram o tratamento durante até mais 2 anos. Mais de 85 % dos doentes concluíram o estudo (voclosporina: 87,1 %; placebo 85,0 %), 79,3 % dos doentes a receber voclosporina e 73 % dos doentes a receber placebo ainda estavam a receber o tratamento do estudo no fim do estudo.

A proporção de doentes em resposta renal no mês 36 foi de 33 % (59/179) no grupo de voclosporina e 22 % (39/178) no grupo de placebo (ITT, AURORA 1) e 51 % (59/116) no grupo de voclosporina e 39 % (39/100) no grupo de placebo (ITT, AURORA 2).

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com Lupkynis em todos os subgrupos da população pediátrica na NL (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Após administração oral (voclosporina 23,7 mg duas vezes ao dia), o tempo médio para atingir as concentrações máximas no sangue total (C_{max}) é de 1,5 horas (intervalo: 0,75 a 2 horas). Com um regime de dosagem de duas vezes ao dia, o estado de equilíbrio da voclosporina é alcançado após 6 dias e a voclosporina acumula-se aproximadamente 2 vezes em relação a uma dose única. No estado de equilíbrio, os valores mais baixos médios de C_{max} e pré-dose no sangue total para voclosporina foram de 120 ng/ml (32 % CV) e 15,0 ng/ml (49 % CV), respetivamente. Os dados *in vitro* que investigam se a voclosporina é um substrato dos transportadores de efluxo P-gp ou BCRP são inconclusivos, mas não são esperados efeitos clinicamente relevantes dos inibidores de P-gp/BCRP.

A coadministração de voclosporina com alimentos diminuiu quer a taxa, quer a extensão da absorção. A C_{max} e a AUC da voclosporina foram reduzidas em 53 % e 25 % quando administrada com alimentos com alto teor de gordura e em 29 % e 15 % quando administrada com alimentos com baixo teor de gordura. Estas alterações não foram consideradas clinicamente relevantes. Assim, voclosporina pode ser tomada com ou sem alimentos.

Distribuição

A voclosporina está aproximadamente 97 % ligada a proteínas plasmáticas. A voclosporina tem extensa afinidade para os eritrócitos e a distribuição entre o sangue total e o plasma é dependente da concentração e da temperatura. Uma análise farmacocinética populacional em doentes levou a um volume aparente de distribuição (V_{ss}/F) de 2154 l.

Biotransformação

A voclosporina é extensivamente metabolizada, essencialmente pelo CYP3A4 para formar metabolitos oxidativos. A voclosporina é o componente circulante principal após uma dose única de [^{14}C]-voclosporina. Um metabolito principal foi observado no sangue total humano e representou 16,7 % da exposição total. Não se espera que o principal metabolito contribua para a atividade farmacológica da voclosporina, uma vez que foi relatado como sendo cerca de 8 vezes menos potente num ensaio de proliferação de linfócitos e apresenta menor exposição do que a voclosporina.

Eliminação

A depuração aparente média no estado de equilíbrio (CL_{ss}/F) após 23,7 mg de voclosporina duas vezes por dia é de 63,6 l/h (37,5 % CV). A semivida terminal média ($t_{1/2}$) no estado de equilíbrio é de aproximadamente 30 horas (intervalo: 24,9 a 36,5 horas).

Após administração oral única de 70 mg de [^{14}C]-voclosporina, 94,8 % da radioatividade foi recuperada em 168 horas após a dose: 92,7 % foi recuperada nas fezes (incluindo 5 % como voclosporina inalterada) e 2,1 % foi recuperada na urina (incluindo 0,25 % como voclosporina inalterada).

Os dados *in vitro* indicam que a voclosporina é um inibidor de OATP1B1 e OATP1B3.

Linearidade/não-linearidade

Em voluntários saudáveis, foi observada uma não-linearidade entre a dose e a exposição na extremidade inferior do intervalo de dose estudado (0,25 mg/kg a 1,5 mg/kg duas vezes ao dia), o que teve um efeito relativamente menor na farmacocinética. O fator de proporcionalidade da dose foi sempre inferior a 1,5. Essa não-linearidade não foi detetada na faixa de dose estudada em doentes com NL.

Farmacocinética em populações especiais

Compromisso renal

Em estudos clínicos, a função renal foi monitorizada através da eGFR e as doses foram ajustadas com base num protocolo de ajuste de dose pré-definido. Os doentes NL inscritos tinham uma eGFR basal > 45 ml/min/1,73 m². Os ajustes de dose têm de seguir as recomendações que constam da tabela 1.

Um estudo dedicado ao compromisso renal revelou que, após doses únicas e múltiplas de voclosporina, a C_{max} e a AUC foram semelhantes em voluntários com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina (CL_{Cr}) 60 ml/min a 89 ml/min, conforme estimado segundo Cockcroft Gault) e moderado (CL_{Cr} 30 ml/min a 59 ml/min) em comparação com voluntários com função renal normal ($CL_{Cr} \geq 90$ ml/min). Após uma dose única de voclosporina em voluntários com compromisso renal

grave ($CL_{Cr} < 30$ ml/min), a C_{max} e a AUC aumentaram 1,5 vezes e 1,7 vezes, respetivamente. O efeito da doença renal terminal (ESRD) com ou sem hemodiálise na farmacocinética da voclosporina é desconhecido (ver secção 4.2).

Compromisso hepático

Um estudo dedicado ao compromisso hepático comparou a exposição sistémica de voclosporina em doentes com insuficiência hepática leve ou moderada (Child-Pugh A e B, respetivamente) vs. controlos saudáveis com função hepática normal. Em doentes com insuficiência hepática ligeira e moderada, a C_{max} e a AUC_{0-48} da voclosporina aumentaram 1,5 vezes e aproximadamente 2 vezes, respetivamente (ver secção 4.2). A voclosporina não foi avaliada em doentes com compromisso hepático grave (Classe C de Child-Pugh) e a sua utilização nestes doentes não está recomendada (ver secção 4.4).

Idade, sexo, raça e peso corporal

Uma análise farmacocinética populacional avaliando os efeitos da idade, sexo, raça e peso corporal não sugeriu nenhum impacto clinicamente significativo destas covariáveis nas exposições à voclosporina.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

As reações adversas não observadas durante os estudos clínicos, mas constatadas nos animais sujeitos a níveis de exposição análogos aos níveis de exposição clínica e com eventual relevância para a utilização clínica, foram as seguintes:

Estudos de dose repetida em animais mostraram achados neuro-histológicos de gliose e infiltrados perivasculares no cérebro e espinal medula em ratos, mas não em cães ou macacos. Estes resultados não foram observados com doses aproximadamente 0,3 vezes a dose humana máxima recomendada (MRHD) de 23,7 mg de voclosporina duas vezes por dia com base na exposição ao medicamento (AUC).

Num estudo de toxicologia oral de 39 semanas com macacos cynomolgus, ocorreram linfomas malignos com uma dose de 150 mg/kg/dia (aproximadamente 4 vezes e 7 vezes acima da MRHD com base na exposição ao medicamento (AUC), para animais machos e fêmeas, respetivamente). A esta dose, os macacos apresentaram níveis elevados de imunossupressão, conforme indicado pelos níveis máximos de inibição da calcineurina (E_{max}) superiores a 80 %. O nível sem efeitos adversos observáveis (NOAEL) para este resultado foi de 75 mg/kg/dia (aproximadamente 4 vezes a MRHD, com base na exposição ao medicamento (AUC), para animais machos e fêmeas).

Não foram observados efeitos mutagénicos ou genotóxicos da voclosporina em testes de genotoxicidade convencionais.

Num estudo de carcinogenicidade de 2 anos em ratinhos com voclosporina oral, observou-se um aumento da incidência de linfoma maligno na dose mais alta testada (30 mg/kg/dia, aproximadamente 7,5 vezes a MRHD com base na exposição ao medicamento (AUC)). Esse resultado é considerado secundário à imunossupressão relacionada com a voclosporina. O NOAEL foi de 10 mg/kg/dia (aproximadamente 1 vez a MRHD, com base na exposição ao medicamento (AUC)).

Num estudo de fertilidade em ratos com uma mistura 50:50 de voclosporina e do seu isómero cis, foram observadas diminuições nos pesos dos órgãos reprodutores masculinos, incluindo a cauda do epidídimo, epidídimo, vesículas seminais, próstata e testículos com uma dose de 25 mg/kg /dia. O NOAEL para estes resultados foi de 10 mg/kg/dia (aproximadamente 5 vezes a MRHD, com base na exposição ao medicamento (AUC)). Os parâmetros de acasalamento e fertilidade, motilidade, contagem e densidade espermática, número de fases de estro em 14 dias e parâmetros de cesariana não foram afetados. Também foram observadas diminuições nos pesos da próstata e dos testículos nos estudos de toxicidade de dose repetida de 13 e 26 semanas com uma mistura oral 50:50 de voclosporina e do seu isómero cis em doses de 25 mg/kg/dia e 10 mg/kg/dia, ou 18 vezes e 7 vezes a MRHD, com base na exposição ao medicamento (AUC). O NOAEL para estes efeitos no estudo de

dose repetida de 26 semanas foi de 2,5 mg/kg/dia (aproximadamente 1 vez a MRHD, com base na exposição ao medicamento (AUC)).

Os estudos de desenvolvimento embriofetal foram realizados com a mistura 50:50 de voclosporina e seu isômero cis em ratos e coelhos e com voclosporina em coelhos. A toxicidade embriofetal foi observada apenas em doses associadas à toxicidade materna (em doses aproximadamente 15 vezes e 1 vez a MRHD, com base na exposição ao medicamento (AUC), para ratos e coelhos, respectivamente). Os efeitos maternos incluíram alterações no peso corporal e/ou glândulas mamárias edemaciadas, enquanto os efeitos fetais consistiram numa ligeira redução do peso corporal e variações relacionadas com o desenvolvimento esquelético. Não foram observados efeitos de malformações nos estudos. O NOAEL foi de 10 mg/kg/dia em ratos e 1 mg/kg/dia em coelhos (aproximadamente 7 e 0,01 vezes a MRHD, com base na exposição ao medicamento (AUC) para ratos e coelhos, respectivamente).

Num estudo de desenvolvimento pré e pós-natal em ratos, a toxicidade materna numa dose de 25 mg/kg/dia de mistura 50:50 de voclosporina e do seu isômero cis (aproximadamente 17 vezes a MRHD, com base na exposição ao medicamento (AUC)), atrasou o parto (distócia), o que resultou em reduções no número médio de crias totais nascidas e crias sobreviventes por ninhada. Esta dose foi associada a toxicidade com base na redução do ganho em peso corporal. Não foram observados efeitos adversos em mães ou suas crias em doses aproximadamente 3 vezes a MRHD e inferiores (com base na exposição ao medicamento (AUC) com uma dose NOAEL oral materna de 10 mg/kg/dia). Não se verificaram efeitos no desenvolvimento comportamental e físico, ou no desempenho reprodutor de crias machos ou fêmeas. A dose sem efeito no parto e sobrevivência das crias foi de 10 mg/kg/dia.

A radioatividade derivada do medicamento foi rapidamente distribuída no leite após a administração oral de [¹⁴C]-voclosporina a ratos fêmeas lactantes. Quando um medicamento está presente no leite animal, é provável que também esteja presente no leite humano.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula

Etanol
Vitamina E (E307) succinato de polietilenoglicol (tocofersolano)
Polissorbato 40
Triglicéridos de cadeia média

Invólucro da cápsula

Gelatina
Sorbitol
Glicerina
Água purificada
Dióxido de titânio (E171)
Óxido de ferro, vermelho (E172)
Óxido de ferro, amarelo (E172)

Auxiliares tecnológicos

Lecitina de soja

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no blister de origem para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

As cápsulas moles estão disponíveis em blisters de alumínio formados a frio, materiais de suporte e tampa laminados que são termoselados juntos. Cada blister contém 18 cápsulas moles. Cada embalagem contém 180 ou 576 cápsulas moles.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/22/1678/001 (180 cápsulas moles)

EU/1/22/1678/002 (576 cápsulas moles)

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 15 de setembro de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita (ver Anexo I: Resumo das Características do Produto, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios periódicos de segurança (RPS)

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de gestão do risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**CAIXA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Lupkynis 7,9 mg cápsulas moles
voclosporina

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada cápsula mole contém 7,9 mg de voclosporina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém álcool (etanol), sorbitol e pode conter vestígios de lecitina de soja.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Cápsula mole
180 cápsulas moles
576 cápsulas moles

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Engolir as cápsulas moles inteiras.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no blister de origem para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

lupkynis 7,9 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS
CONTENTORAS**

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Lupkynis 7,9 mg cápsula
voclosporina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Otsuka

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NUMÉRO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para a doente

Lupkynis 7,9 mg cápsulas moles

voclosporina

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isso irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Lupkynis e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Lupkynis
3. Como tomar Lupkynis
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Lupkynis
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Lupkynis e para que é utilizado

Lupkynis contém a substância ativa voclosporina. É utilizado para o tratamento de adultos a partir dos 18 anos de idade com nefrite lúpica (inflamação do rim causada por lúpus).

O ingrediente ativo do Lupkynis faz parte de um grupo de medicamentos conhecidos como inibidores da calcineurina que podem ser utilizados para controlar a resposta imunitária do seu corpo (imunossupressores). No lúpus, o sistema imunitário (as defesas naturais do corpo) ataca erroneamente partes do seu próprio corpo, incluindo os rins (nefrite lúpica). Ao reduzir a resposta do sistema imunitário, o medicamento reduz a inflamação dos rins e diminui os sintomas, como inchaço das pernas, tornozelos ou pés, tensão arterial alta, cansaço, além de melhorar a função renal.

2. O que precisa de saber antes de tomar Lupkynis

Não tome Lupkynis

- se tem alergia à voclosporina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- Se estiver a tomar outros medicamentos, tais como comprimidos de cetoconazol (utilizados para tratar a síndrome de Cushing quando o organismo produz um excesso de cortisol), itraconazol ou claritromicina (utilizados para tratar certas infeções fúngicas e bacterianas).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Lupkynis se qualquer uma das situações seguintes se aplicar a si:

- Se a sua doença renal piorar, pode ser necessário alterar a dose deste medicamento. O seu médico irá verificar regularmente o funcionamento dos seus rins.
- Se apresentar fatores de risco para aplasia eritrocítica pura (AEP), uma afeção rara na qual a medula óssea não produz glóbulos vermelhos suficientes. Esses fatores de risco são infeção

- antiga por parvovírus B19 ou outros tratamentos no passado suscetíveis de causar AEP.
- Se sofrer ou desenvolver tensão arterial alta. O seu médico verificará a sua tensão arterial a cada duas semanas durante o primeiro mês e depois regularmente. Ele/ela pode dar-lhe um medicamento para baixar a sua tensão arterial ou dizer-lhe para deixar de tomar este medicamento.
 - Este medicamento pode aumentar o risco de doenças do sistema nervoso, como dor de cabeça, tremores, alterações na visão, convulsões, confusão ou fraqueza num ou mais membros. Se sentir algum destes novos sintomas ou um agravamento de sintomas existentes, o seu médico pode considerar parar ou diminuir a dose deste medicamento (ver secção 4).
 - Se está a planear tomar uma vacina ou tomou uma vacina nos últimos 30 dias. Este medicamento pode afetar a resposta à vacinação e a vacinação durante o tratamento com este medicamento pode ser menos eficaz.
 - Se já teve reações alérgicas súbitas com risco de vida (reações anafiláticas) à soja ou ao amendoim, não tome este medicamento.

Este medicamento pode aumentar os níveis de potássio no sangue, o que pode ser grave e exigir tratamento. O seu médico irá verificar os seus níveis de potássio periodicamente durante o tratamento.

Este medicamento não foi estudado em doentes com problemas hepáticos graves, pelo que não é recomendado nestes doentes.

Este medicamento pode influenciar a atividade elétrica do seu coração (prolongamento QT). Isto pode dar origem a afeções graves do ritmo cardíaco. Sinais precoces são tonturas e desmaios.

Luz solar e luz UV

Este medicamento pode aumentar o risco de desenvolver certos tipos de cancro, especialmente da pele. Deve evitar ou limitar a sua exposição ao sol e às radiações UV, vestindo roupa adequada que o proteja e aplicando frequentemente um protetor solar com elevado índice de proteção.

Infeções

Este medicamento pode aumentar o risco de desenvolver infeções, algumas das quais podem ser graves ou mesmo fatais. Contacte o seu médico se tiver quaisquer sinais de infeção, como febre, arrepios ou dor de garganta. O seu médico decidirá se tem de parar de tomar este medicamento (ver secção 4).

Crianças e adolescentes

Não tome este medicamento se tiver menos de 18 anos porque não foi estudado neste grupo etário.

Idosos

Não tome este medicamento se tiver menos de 75 anos porque não foi estudado neste grupo etário.

Outros medicamentos e Lupkynis

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Em particular, avise o seu médico se tomar:

- Medicamentos utilizados para tratar infeções fúngicas, como itraconazol e fluconazol.
- Medicamentos utilizados para tratar a síndrome de Cushing (quando o corpo produz um excesso de cortisol), como comprimidos de cetoconazol.
- Medicamentos usados para tratar a tensão arterial elevada ou problemas cardíacos, como digoxina, diltiazem e verapamil.
- Medicamentos para prevenir a formação de coágulos sanguíneos como o etexilato de dabigatrano.
- Medicamentos utilizados para tratar a epilepsia, como carbamazepina e fenobarbital.
- Preparações à base de plantas contendo hipericão, utilizado para tratar a depressão ligeira.
- Medicamentos para o alívio dos sintomas associados à rinite alérgica sazonal, como a fexofenadina.

- Medicamentos antibióticos usados para tratar infecções bacterianas, como rifampicina, claritromicina e eritromicina.
- Medicamentos que reduzem o colesterol, como sinvastatina, atorvastatina, rosuvastatina e pravastatina.
- Medicamentos utilizados para tratar infecções por VIH, como o antirretroviral efavirenz.

Lupkynis com alimento e bebida

Este medicamento pode ser tomado com ou sem alimentos. Evite comer toranja e beber sumo de toranja durante o tratamento com este medicamento, uma vez que estes podem afetar a forma como o medicamento funciona.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

Este medicamento não é recomendado durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Informe o seu médico se estiver a amamentar. Não se sabe se o medicamento pode passar para o leite materno e afetar o seu bebé. O seu médico irá discutir consigo se deve interromper o tratamento com este medicamento enquanto estiver a amamentar, ou se deve deixar de amamentar.

Não existem dados sobre o efeito deste medicamento sobre a fertilidade humana.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não é de esperar que Lupkynis tenha qualquer efeito na sua capacidade de conduzir veículos e utilizar máquinas.

Lupkynis contém álcool

Este medicamento contém 21,6 mg de álcool (etanol) em cada cápsula. Portanto, uma dose de 3 cápsulas de Lupkynis contém 64,8 mg de etanol, o que equivale a menos de 2 ml de cerveja ou 1 ml de vinho. A pequena quantidade de álcool neste medicamento não terá quaisquer efeitos perceptíveis.

Lupkynis contém sorbitol

Este medicamento contém 28,7 mg de sorbitol em cada cápsula.

Lupkynis pode conter lecitina de soja

Este medicamento pode conter quantidades vestigiais de lecitina de soja. Se apresentar reações anafiláticas à soja ou ao amendoim, não pode utilizar este medicamento.

3. Como tomar Lupkynis

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada de Lupkynis é de três cápsulas duas vezes por dia, por via oral.

As cápsulas têm de ser engolidas inteiras e podem ser tomadas com ou sem alimentos.

Tome as doses diárias aproximadamente à mesma hora todos os dias, com pelo menos 8 horas de intervalo e idealmente o mais próximo possível de 12 horas (por exemplo, às 8:00 de manhã e às 20:00 à noite).

Este medicamento deve ser utilizado em combinação com outro medicamento imunossupressor, o micofenolato de mofetil.

Se tomar mais Lupkynis do que deveria

Se tomar acidentalmente mais cápsulas do que deveria, contacte imediatamente o seu médico ou o serviço de urgência do hospital mais próximo. Os sintomas de sobredosagem podem incluir batimentos cardíacos acelerados e tremores (tremores descontrolados ou tremores numa ou mais partes do corpo).

Caso se tenha esquecido de tomar Lupkynis

Se se esquecer de uma dose, tome-a logo que possível e no espaço de 4 horas após a dose esquecida. Se passaram mais de 4 horas desde a hora em que normalmente toma o medicamento, simplesmente omita essa dose e tome a próxima dose regular no horário habitual. Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Lupkynis

Não pare o tratamento a não ser que o seu médico lhe tenha dito para o fazer.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Os efeitos indesejáveis seguintes podem acontecer com este medicamento:

Efeitos indesejáveis graves

Se algum destes ocorrer, procure aconselhamento médico imediato, pois o seu médico pode aconselhá-lo a parar de tomar este medicamento ou reduzir a dose.

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas)

- Sintomas de infeção (tais como febre, dores no corpo, sensação de cansaço, tosse ou espirros, náuseas, vômitos ou diarreia)

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Sintomas recém-desenvolvidos de problemas nervosos ou cerebrais, como convulsões

Outros efeitos indesejáveis

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- Infeção do trato respiratório
- Diminuição do número de glóbulos vermelhos que tornam a pele pálida e provocam fraqueza ou falta de fôlego (anemia)
- Dor de cabeça
- Aumento da tensão arterial
- Tosse
- Diarreia
- Dor no abdómen (barriga)
- Alterações na função renal que podem reduzir a quantidade de urina produzida e que podem determinar o aparecimento de inchaço nas pernas ou pé, ou agravar o existente

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- Infeções, que podem ser bacterianas, como infeções do trato urinário ou virais, como zona
- Inflamação do estômago e intestinos
- Gripe
- Aumento dos níveis de potássio observado em análises ao sangue
- Diminuição do apetite

- Tremores
- Sensação de enjoo
- Inchaço anormal, hemorragia e/ou inflamação das gengivas
- Indigestão
- Queda de cabelo
- Crescimento excessivo e/ou anormal de pelos em qualquer parte do corpo

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Lupkynis

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister, após “VAL.”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no blister de origem para proteger da humidade.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Lupkynis

- A substância ativa é voclosporina. Cada cápsula mole de Lupkynis contém 7,9 mg de voclosporina.
- Os outros componentes são:
Conteúdo da cápsula: etanol, vitamina E (E307), succinato de polietilenoglicol (tocofersolano), polissorbato 40 e triglicéridos de cadeia média
Invólucro da cápsula: gelatina, sorbitol, glicerina, água purificada, dióxido de titânio (E171), óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro amarelo (E172)
Auxiliar de processamento: lecitina de soja

Qual o aspeto de Lupkynis e conteúdo da embalagem

Lupkynis 7,9 mg cápsulas moles rosa/laranja medindo aproximadamente 13 mm × 6 mm acondicionadas em blisters. Cada blister contém 18 cápsulas moles. Cada embalagem contém 180 ou 576 cápsulas moles.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução do Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Existem também links para outros sites sobre doenças raras e tratamentos.