

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lupkynis 7,9 mg Weichkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Weichkapsel enthält 7,9 mg Voclosporin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Weichkapsel enthält 21,6 mg Ethanol und 28,7 mg Sorbitol.

Lupkynis kann Spuren von Sojalecithin enthalten, siehe Abschnitt 4.4.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapsel (Kapsel)

Rosa-/orangefarbene, ovale Weichkapseln in der Größe von etwa 13 mm × 6 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Lupkynis wird angewendet in Kombination mit Mycophenolat-Mofetil zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit aktiver Lupus-Nephritis (LN) der Klassen III, IV oder V (einschließlich gemischter Klassen III/IV und IV/V).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Lupkynis sollte durch einen in der Diagnose und Behandlung der Lupus-Nephritis erfahrenen Arzt begonnen und überwacht werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt zweimal täglich 23,7 mg (drei 7,9 mg Weichkapseln).

Es wird empfohlen, dass Lupkynis nach Möglichkeit durchgängig alle 12 Stunden angewendet wird und zwischen jeder Dosis ein Abstand von mindestens 8 Stunden liegt. Bei einer verpassten Dosis sollte diese schnellstmöglich innerhalb von 4 Stunden nach dem Zeitpunkt der verpassten Einnahme eingenommen werden. Liegt dieser Zeitpunkt länger als 4 Stunden zurück, ist die nächste reguläre Dosis zum üblichen geplanten Zeitpunkt einzunehmen. Die nächste Dosis darf nicht verdoppelt werden.

Lupkynis muss in Kombination mit Mycophenolat-Mofetil angewendet werden.

Ärzte sollten die Wirksamkeit der Behandlung frühestens nach 24 Wochen beurteilen und zur Fortsetzung der Therapie eine geeignete Risiko-Nutzen-Analyse vornehmen.

Dosisanpassung auf Grundlage der eGFR

Es wird empfohlen, vor Beginn der Behandlung mit Voclosporin einen Ausgangswert der geschätzten glomerulären Filtrationsrate (eGFR) festzulegen und die Rate im ersten

Monat alle zwei Wochen und danach alle vier Wochen zu beurteilen.

Dosisanpassungen sind bei denjenigen Patienten erforderlich, deren eGFR nachweislich verringert ist (d. h. bei zwei aufeinanderfolgenden Beurteilungen innerhalb von 48 Stunden) und unter 60 ml/min/1,73 m² liegt. Bleibt die eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m², ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Tabelle 1).

Siehe Tabelle 1

Es wird empfohlen, dass Patienten, die eine Dosisverringering benötigen, innerhalb von zwei Wochen erneut auf eine Erholung der eGFR untersucht werden. Bei Patienten, bei denen eine eGFR-Verringerung zu einer Dosisverringering führte, ist bei jeder eGFR-Messung, die ≥ 80 % des Ausgangswerts beträgt, eine Dosiserhöhung um zweimal täglich 7,9 mg zu erwägen. Die Anfangsdosis sollte nicht überschritten werden.

Gleichzeitige Anwendung mit moderaten CYP3A4-Inhibitoren

Bei gleichzeitiger Anwendung von Lupkynis mit moderaten Cytochrom-P450 (CYP)3A4-Inhibitoren (z. B. Verapamil, Fluconazol, Diltiazem) muss die Tagesdosis auf 15,8 mg morgens und 7,9 mg abends verringert werden (siehe Abschnitt 4.5).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A bzw. B) beträgt die empfohlene Anfangsdosis zweimal täglich 15,8 mg. Die Auswirkung von Voclosporin bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wurde nicht untersucht und Voclosporin wird bei dieser Patientenpopulation nicht empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Eine sorgfältige Überwachung der Nierenfunktion wird empfohlen (siehe Tabelle 1 und Abschnitt 4.4). Zur Anwendung von Lupkynis bei Patienten mit einem eGFR-Ausgangswert von 30 bis < 45 ml/min/1,73 m² sind nur begrenzte Daten verfügbar. Es wird empfohlen, Lupkynis bei diesen Patienten nur dann anzuwenden, wenn der Nutzen das Risiko überwiegt, wobei die Anfangsdosis zweimal täglich 23,7 mg beträgt. Lupkynis wurde nicht bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) untersucht und wird bei diesen Patienten nicht empfohlen, außer der Nutzen

überwiegt das Risiko. Bei Anwendung beträgt die empfohlene Anfangsdosis zweimal täglich 15,8 mg (siehe Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

Zu LN-Patienten > 65 Jahre liegen nur begrenzt Daten vor und zu Patienten > 75 Jahre sind keine Daten verfügbar. Bei Patienten > 75 Jahre wird Lupkynis nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lupkynis bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 5 bis 18 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Es gibt bei Lupus-Nephritis keine relevante Anwendung von Lupkynis bei Kindern unter 5 Jahren.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Weichkapseln müssen im Ganzen geschluckt werden und können zu einer Mahlzeit oder unabhängig davon eingenommen werden.

Es wird empfohlen, Lupkynis nicht zusammen mit Grapefruit oder Grapefruitsaft einzunehmen (siehe Abschnitt 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Die gleichzeitige Anwendung von Voclosporin mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin) (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorichtsmaßnahmen für die Anwendung

Lymphome und andere Malignitäten

Immunsuppressiva erhöhen das Risiko für die Entstehung von Lymphomen und anderen Malignitäten, insbesondere der Haut. Es wird empfohlen, Patienten darauf hinzuweisen, die ungeschützte Exposition gegenüber Sonnenlicht und UV-Strahlung zu meiden oder einzuschränken.

Schwerwiegende Infektionen

Immunsuppressiva, einschließlich Voclosporin, können das Risiko für die Entstehung von bakteriellen Infektionen und Virus-, Pilz- und Protozoeninfektionen, einschließlich opportunistischen Infektionen, die schwerwiegend oder tödlich verlaufen können, erhöhen.

Tabelle 1: Empfohlene Dosisanpassungen auf Grundlage der eGFR

Bestätigte eGFR-Verringerung gegenüber Ausgangswert ¹	Empfehlung
Verringerung um ≥ 30 %	Anwendung von Voclosporin beenden. Wenn die eGFR sich erholt hat, Behandlung mit zweimal täglich 7,9 mg (1 Kapsel) wieder aufnehmen und je nach Verträglichkeit auf Grundlage der Nierenfunktion erhöhen.
Verringerung zwischen > 20 % und < 30 %	Verringerung der Dosis von Voclosporin um zweimal täglich 7,9 mg (1 Kapsel). Erneute Messung innerhalb von zwei Wochen. Hat die eGFR-Verringerung sich nicht erholt, Dosis um weitere zweimal täglich 7,9 mg (1 Kapsel) verringern.
Verringerung um ≤ 20 %	Derzeitige Dosis beibehalten und Werte überwachen.

¹ Bleibt die eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m², ist keine Maßnahme erforderlich

Lupkynis 7,9 mg Weichkapseln



höhen (siehe Abschnitt 4.8). Patienten müssen während der Behandlung mit Voclosporin engmaschig auf Infektionen überwacht werden. Beim Auftreten einer Infektion ist der Nutzen der Fortsetzung von Voclosporin im Hinblick auf das Risiko bei einer fortgesetzten Anwendung zu bewerten.

Nierentoxizität

Wie bei anderen Calcineurin-Inhibitoren wurden bei mit Voclosporin behandelten Patienten Nebenwirkungen in Form von akuter Verschlechterung der Nierenfunktion oder eGFR-Abnahme beobachtet. In den ersten vier Wochen der Behandlung mit Voclosporin wurden hämodynamisch bedingte Abnahmen der eGFR beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese sind durch Dosisanpassungen zu behandeln. Eine regelmäßige Überwachung der eGFR-Werte wird empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Isolierte aplastische Anämie

Fälle von isolierter aplastischer Anämie (PRCA) wurden bei Patienten, die mit einem anderen Calcineurin-Inhibitor behandelt wurden, berichtet. Alle diese Patienten wiesen Risikofaktoren für PRCA auf, wie etwa eine Parvovirus-B19-Infektion, eine primäre Erkrankung oder mit PRCA assoziierte begleitende Behandlungen. Der Mechanismus, durch den Calcineurin-Inhibitoren zu PRCA führt, ist nicht bekannt. Wird eine PRCA festgestellt, ist das Absetzen von Lupkynis zu erwägen.

Hyperkaliämie

Hyperkaliämie, die schwerwiegend sein und eine Behandlung erfordern kann, wurde unter Calcineurin-Inhibitoren, einschließlich Voclosporin, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Die gemeinsame Anwendung von Arzneimitteln, die mit Hyperkaliämie assoziiert sind (z. B. kaliumsparende Diuretika, Angiotensin-konvertierendes Enzym (ACE)-Inhibitoren, Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB)), kann das Risiko einer Hyperkaliämie erhöhen. Es wird empfohlen, dass bei den Patienten während der Behandlung regelmäßig der Kaliumspiegel im Serum überwacht wird.

Hypertonie

Voclosporin kann eine systemische Hypertonie hervorrufen oder verschlimmern (siehe Abschnitt 4.8). Im ersten Monat nach Beginn der Gabe von Voclosporin sollte der Blutdruck alle zwei Wochen überwacht werden, danach wie klinisch erforderlich. Kommt es zu einem klinisch relevanten Blutdruckanstieg, sind die Empfehlungen in Tabelle 2 zu befolgen.

Siehe Tabelle 2

QT-Verlängerung

Die Anwendung von Voclosporin in Kombination mit anderen Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT_c-Intervall verlängern, kann zu einer klinisch signifikanten QT-Verlängerung führen. Unter bestimmten Umständen, einschließlich Bradykardie, Hypokaliämie oder Hypomagnesiämie, kann in Verbindung mit der Anwendung von Arzneimitteln, die das QT_c-Intervall verlängern, das Risiko des Auftretens von Torsade de pointes und/oder plötzlich eintretendem Tod erhöht sein. Gleiches gilt bei der gemeinsamen Anwendung anderer Arzneimittel, die das QT_c-In-

Tabelle 2: Empfehlungen zur Behandlung der Hypertonie

Blutdruck	Empfehlung
Systolischer Blutdruck > 130 und ≤ 165 mmHg und Diastolischer Blutdruck > 80 und ≤ 105 mmHg	Blutdrucksenkende Therapie kann eingeleitet/angepasst werden
Blutdruck > 165/105 mmHg, mit Hypertonie-Symptomen	Anwendung von Voclosporin beenden und blutdrucksenkende Therapie einleiten/anpassen

tervall verlängern, und vorhandener kongenitaler Verlängerung des QT-Intervalls.

Neurotoxizität

Bei Patienten, die immunsuppressive Therapien erhalten, darunter Voclosporin, besteht ein erhöhtes Risiko für Neurotoxizität (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sind auf das erstmalige Auftreten oder die Verschlechterung neurologischer Symptome, einschließlich Krampfanfälle, Tremor oder Anzeichen und Symptome, die auf das posteriore reversible Enzephalopathie-Syndrom (PRES) hindeuten, zu überwachen. Bei deren Auftreten ist eine Verringerung oder ein Absetzen von Voclosporin zu erwägen.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) wurde Voclosporin nicht untersucht, weshalb eine Anwendung bei dieser Patientenpopulation nicht empfohlen wird.

Impfung

Immunsuppressiva können die Reaktion auf Impfungen beeinflussen und während der Behandlung mit Voclosporin kann die Wirksamkeit einer Impfung verringert sein. Die Anwendung von abgeschwächten Lebendimpfstoffen sollte vermieden werden.

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Die gleichzeitige Anwendung von Voclosporin mit moderaten oder starken CYP3A4-Induktoren wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Voclosporin in Kombination mit Cyclophosphamid ist nicht erwiesen.

Sonstige Bestandteile

Ethanol

Dieses Arzneimittel enthält 21,6 mg Alkohol (Ethanol) pro Weichkapsel. Eine 23,7-mg-Dosis Lupkynis enthält daher 64,8 mg Ethanol. Die Menge in jeder 23,7-mg-Dosis dieses Arzneimittels entspricht weniger als 2 ml Bier oder 1 ml Wein. Die geringe Alkoholmenge in diesem Arzneimittel hat keine wahrnehmbaren Auswirkungen.

Sorbitol

Dieses Arzneimittel enthält 28,7 mg Sorbitol pro Weichkapsel. Die additive Wirkung gleichzeitig angewendeter Sorbitol (oder Fructose)-haltiger Arzneimittel und die Einnahme von Sorbitol (oder Fructose) über die Nahrung ist zu berücksichtigen. Der Sorbitolgehalt oral angewendeter Arzneimittel kann die Bioverfügbarkeit von anderen gleichzeitig oral angewendeten Arzneimitteln beeinflussen.

Sojalecithin (möglicher Rückstand des Herstellungsprozesses)

Dieses Arzneimittel kann Spuren von Sojalecithin enthalten. Patienten, die gegenüber Soja oder Erdnuss anaphylaktische Reaktionen entwickelt haben, dürfen dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Voclosporin wird durch CYP3A4 metabolisiert und ist ein Inhibitor von P-Glykoprotein (P-gp) sowie der Organo-Anion-Transporter-Polypeptide (OATP)1B1 und OATP1B3.

Möglicher Einfluss anderer Arzneimittel auf die Voclosporin-Exposition

Voclosporin wird durch CYP3A4 metabolisiert. Die gemeinsame Anwendung von Arzneimitteln oder pflanzlichen Heilmitteln, die bekanntermaßen CYP3A4 inhibieren oder induzieren, kann die Metabolisierung von Voclosporin beeinflussen und somit die Blutspiegel von Voclosporin erhöhen oder verringern.

CYP3A4-Inhibitoren

Bei gemeinsamer Anwendung mit dem starken CYP3A4-Inhibitor Ketoconazol war die Voclosporin-Exposition 18,6-mal höher als bei der alleinigen Anwendung von Voclosporin. Die gleichzeitige Anwendung von Voclosporin mit starken CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Clarithromycin) ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei gemeinsamer Anwendung mit dem moderaten CYP3A4-Inhibitor Verapamil war die Voclosporin-Exposition 2,71-mal höher als bei der alleinigen Anwendung von Voclosporin. Die Dosis ist auf 15,8 mg morgens und 7,9 mg abends zu verringern, wenn Voclosporin gleichzeitig mit moderaten CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Verapamil, Fluconazol, Erythromycin, Diltiazem, Grapefruit und Grapefruitsaft) angewendet wird (siehe Abschnitt 4.2).

Schwache CYP3A4-Inhibitoren können die Voclosporin-Exposition erhöhen, jedoch wurde hierzu keine *In-vivo*-Studie durchgeführt. Bei gleichzeitiger Anwendung von Voclosporin mit schwachen CYP3A4-Inhibitoren ist keine Dosisanpassung erforderlich, jedoch wird eine zusätzliche Überwachung der eGFR empfohlen, sobald eine Behandlung mit einem schwachen CYP3A4-Inhibitor begonnen wird.

CYP3A4-Induktoren

Bei gemeinsamer Anwendung mit dem starken CYP3A4-Induktor Rifampicin (10 aufeinanderfolgende Tage einmal täglich 600 mg) war die Voclosporin-Exposition

87 % niedriger und die maximale Konzentration (C_{max}) 68 % niedriger als bei der alleinigen Anwendung von Voclosporin. Bei der gleichzeitigen Anwendung mehrerer Dosen moderater CYP3A4-Induktoren sind ebenfalls klinisch relevante Abnahmen bei der Voclosporin-Exposition zu erwarten.

Die Gabe starker und moderater CYP3A4-Induktoren (z. B. Carbamazepin, Phenobarbital, Rifampicin, Johanniskraut, Efavirenz) gemeinsam mit Voclosporin wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Schwache CYP3A4-Induktoren können ebenfalls zu einer Abnahme der Exposition und möglicherweise einer verringerten Wirkung führen, jedoch ist die klinische Relevanz nicht bekannt.

Möglicher Einfluss von Voclosporin auf die Exposition gegenüber anderen Arzneimitteln

P-gp-Substrate

Voclosporin ist ein Inhibitor von P-Glykoprotein (P-gp). Die gemeinsame Anwendung von Voclosporin mit mehreren Dosen Digoxin erhöhte die C_{max} und Fläche unter der Kurve (AUC) von Digoxin um das 1,51-Fache bzw. 1,25-Fache. Vorsicht ist geboten bei der gleichzeitigen Anwendung von Voclosporin mit empfindlichen P-gp-Substraten, insbesondere solchen mit engem therapeutischem Index (z. B. Digoxin, Dabigatranetexilat, Fexofenadin), bei denen Patienten entsprechend der jeweiligen Produktinformation überwacht werden sollten.

OATP1B1/OATP1B3-Substrate

Voclosporin ist ein Inhibitor der OATP1B1- und OATP1B3-Transporter. In einer klinischen Studie erhöhte die Gabe einer Einzeldosis von 40 mg Simvastatin in Kombination mit einer zweimal täglich gegebenen Dosis von 23,7 mg Voclosporin die C_{max} und die AUC des aktiven Metaboliten Simvastatinsäure (ein sensitives OATP1B1/OATP1B3-Substrat) um das 3,1-Fache bzw. 1,8-Fache. In der gleichen Studie war die Exposition der Muttersubstanz Simvastatin (die ebenfalls ein BCRP-Substrat ist) in Bezug auf die AUC unbeeinflusst, während die C_{max} um das 1,6-Fache anstieg, was möglicherweise auf eine Wechselwirkung zwischen BCRP und Voclosporin im Darm zurückgeführt werden könnte. Patienten sind auf unerwünschte Ereignisse wie Myopathie und Rhabdomyolyse zu überwachen, wenn OATP1B1/OATP1B3-Substrate (z. B. Simvastatin, Atorvastatin, Pravastatin, Rosuvastatin) gemeinsam mit Voclosporin angewendet werden.

BCRP-Substrate

Voclosporin hemmt *in vitro* das Brustkrebs-Resistenz-Protein (BCRP). Eine klinisch relevante Hemmung von BCRP im Darm kann nicht ausgeschlossen werden und Voclosporin kann *in vivo* möglicherweise die Konzentration dieser Substrate erhöhen. Die Anwendung von BCRP-Substraten ist zu überwachen, wenn bei ihrer gemeinsamen Anwendung mit Voclosporin bereits geringe Konzentrationsänderungen zu schwerwiegender Toxizität führen können (z. B. Rosuvastatin).

MMF

Die gleichzeitige Anwendung von Voclosporin mit Mycophenolat-Mofetil (MMF) hatte keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die

Konzentration von Mycophenolsäure (MPA) im Blut.

CYP3A4-Substrate

Die mehrfache Anwendung von oralem Voclosporin (zweimal täglich 0,4 mg/kg) hatte keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik des empfindlichen CYP3A4-Substrats Midazolam.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Voclosporin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Lupkynis während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Voclosporin/Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Voclosporin/Metabolite in die Milch übergehen (für Details siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Lupkynis verzichtet werden soll / die Behandlung mit Lupkynis zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Bisher liegen keine Erfahrungen zur Wirkung von Voclosporin auf die Fertilität beim Menschen vor. In tierexperimentellen Studien wurden mit Voclosporin im Zusammenhang stehende Veränderungen des Fortpflanzungstrakts bei Männchen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Lupkynis hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten berichteten Nebenwirkungen bei der Anwendung von Voclosporin sind eine verringerte eGFR (26,2 %) und Hypertonie (19,1 %).

Die häufigsten berichteten schwerwiegenden Nebenwirkungen bei der Anwendung von Voclosporin waren Infektionen (10,1 %), akute Nierenschädigung (3 %) und Hypertonie (1,9 %).

In den ersten 4 Wochen der Behandlung mit Voclosporin werden häufig hämodynamisch bedingte Abnahmen der eGFR beobachtet,

die sich, auch bei Fortsetzung der Behandlung, schließlich stabilisieren (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen, die bei Patienten mit LN auftraten, die in zwei placebokontrollierten klinischen Studien im Median 1 Jahr lang die empfohlene Dosis Voclosporin erhielten, sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Alle Nebenwirkungen sind nach dem Organklassensystem (*system organ class*, SOC) und Häufigkeit aufgelistet: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 3 auf Seite 4

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infektionen

Die Gesamtinzidenz von Infektionen betrug 62,2 % in der Voclosporin-Gruppe und 54,9 % in der Placebo-Gruppe. Infektionen, die bei mindestens 5 % der mit Voclosporin behandelten Patienten und mindestens 1 % häufiger als bei Patienten, die Placebo erhielten, auftraten, waren Harnwegsinfektion, virale Infektion der oberen Atemwege, Herpes zoster und Gastroenteritis. Schwerwiegende Infektionen traten bei 10,1 % der mit Voclosporin behandelten Patienten und 10,2 % der Patienten, die Placebo erhielten, auf. Die häufigsten Infektionen waren Pneumonie (Voclosporin 4,1 %, Placebo 3,8 %), Gastroenteritis (Voclosporin 1,5 %, Placebo 0,4 %) und Harnwegsinfektion (Voclosporin 1,1 %, Placebo 0,4 %). Schwerwiegende opportunistische Infektionen traten bei 1,1 % der mit Voclosporin behandelten Patienten und 0,8 % der Patienten, die Placebo erhielten, auf. Infektionen mit tödlichem Ausgang traten bei 0,7 % der mit Voclosporin behandelten Patienten und 0,8 % der Patienten, die Placebo erhielten, auf (siehe Abschnitt 4.4).

Nierentoxizität

Auf Nierentoxizität hindeutende Nebenwirkungen, die unter Voclosporin ≥ 1 % häufiger vorkamen als unter Placebo, waren eine verringerte eGFR (26,2 % bzw. 9,4 %), Nierenfunktionsbeeinträchtigung (5,6 % bzw. 2,6 %), akute Nierenschädigung (3,4 % bzw. 0,8 %) und Hyperkaliämie (1,9 % bzw. 0,8 %). Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden bei 5,2 % der mit Voclosporin behandelten Patienten und 3,4 % der Patienten, die Placebo erhielten, berichtet.

Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu einer Dosisanpassung (Verringerung der Dosis oder vorübergehendes Absetzen) führten, waren verringerte eGFR (Voclosporin 23,6 %, Placebo 6,8 %), Nierenfunktionsbeeinträchtigung (Voclosporin 3,0 %, Placebo 0,8 %) und akute Nierenschädigung (Voclosporin 0,7 %, Placebo 0 %). Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu einem permanenten Absetzen des Arzneimittels führten, waren eGFR-Abnahmen (Voclosporin 3,7 %, Placebo 1,9 %) und Nierenfunktionsbeeinträchtigung (Voclosporin 1,9 %, Placebo 1,5 %). Bei Patienten mit einer eGFR-Abnahme von ≥ 20 % betrug nach Abnahme der eGFR die

Lupkynis 7,9 mg Weichkapseln



Tabelle 3: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion der oberen Atemwege ¹	Grippe Herpes zoster Gastroenteritis Harnwegsinfektion
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Anämie	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hyperkaliämie Appetit vermindert
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Krampfanfall Tremor
Gefäßerkrankungen	Hypertonie ²	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Husten	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe Abdominalschmerz ³	Übelkeit Zahnfleischhyperplasie ⁴ Dyspepsie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Alopezie Hypertrichose ⁵
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Glomeruläre Filtrationsrate vermindert ^{6,7}	Akute Nierenerkrankung ⁶ Akute Nierenschädigung ⁶

¹ Beinhaltet die folgenden bevorzugten Begriffe (*preferred terms*, PT): Virale Infektion der oberen Atemwege und bakterielle Infektion der oberen Atemwege

² Beinhaltet die folgenden PT: Blutdruck erhöht, Blutdruck diastolisch erhöht, diastolische Hypertonie

³ Beinhaltet die folgenden PT: Schmerzen Oberbauch, abdominale Beschwerden

⁴ Beinhaltet die folgenden PT: Gingivitis, Zahnfleischbluten, Zahnfleischhypertrophie, Zahnfleischschwellung

⁵ Beinhaltet die folgenden PT: Hypertrichose, Hirsutismus

⁶ Beinhaltet den PT Nierenfunktionsbeeinträchtigung

⁷ Beinhaltet den PT Kreatinin im Blut erhöht

mediane Zeit bis zur Erholung unter Voclosporin 49 Tage. Ähnliches war zu beobachten bei Patienten mit einer eGFR-Abnahme von $\geq 30\%$, bei denen die mediane Zeit bis zur Erholung 102 Tage unter Voclosporin betrug.

Hypertonie

Hypertonie wurde bei 19,1 % der mit Voclosporin behandelten Patienten und 8,6 % der Patienten, die Placebo erhielten, berichtet. Die Inzidenz von Hypertonie war in den ersten 4 Wochen der Behandlung mit Voclosporin am höchsten und nahm danach ab. Schwere Hypertonie trat bei 1,1 % der mit Voclosporin behandelten Patienten und 0,8 % der Patienten, die Placebo erhielten, auf. Schwerwiegende Hypertonie trat bei 1,9 % der mit Voclosporin behandelten Patienten und 0,4 % der Patienten, die Placebo erhielten, auf.

Langzeitexposition (bis zu 36 Monate)

Das Muster der Nebenwirkungen bei anhaltender Behandlung (12 bis 36 Monate) war konsistent mit dem im ersten Jahr der Behandlung zu beobachtenden. Die Inzidenzen der großen Mehrheit der Ereignisse waren in den Folgejahren jedoch geringer. Die Gesamtinzidenz von Infektionen betrug 49,1 % in der Voclosporin-Gruppe und 43,0 % in der Placebo-Gruppe. Infektionen, die bei mindestens 5 % der mit Voclosporin behandelten Patienten und mindestens 1 % häufiger als bei Patienten, die Placebo erhielten, auftraten, waren Harnwegsinfektion, Infektion der oberen Atemwege, virale Infektion der oberen Atemwege und Gastroenteritis. Schwerwiegende Infektionen traten bei

6,9 % der mit Voclosporin behandelten Patienten und bei 8,0 % der Patienten, die Placebo erhielten, auf. Die häufigsten Infektionen waren Coronavirusinfektion (Voclosporin 1,7 %, Placebo 5,0 %) und virale Pneumonie (Voclosporin 1,7 %, Placebo 0 %). Auf Nierentoxizität hindeutende Nebenwirkungen, die unter Voclosporin häufiger vorkamen als unter Placebo, waren eine verringerte eGFR (10,3 % bzw. 5,0 %) und Nierenfunktionsbeeinträchtigung (3,4 % bzw. 2,0 %). Hypertonie wurde bei 8,6 % der mit Voclosporin behandelten Patienten und 7,0 % der Patienten, die Placebo erhielten, berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte Abt. Pharmakovigilanz Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3 D-53175 Bonn Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Fälle einer versehentlichen Überdosierung wurden unter Voclosporin berichtet. Symptome waren unter anderem Tremor und Tachykardie. In einer Wechselwirkungsstudie mit gesunden Freiwilligen führte die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol und

Voclosporin zu einer 18,6-fachen Zunahme der Voclosporin-Exposition und es wurden Erhöhungen des Kreatinins im Serum, Abnahmen des Magnesiums im Serum und Blutdruckanstiege beobachtet. Symptome einer Überdosierung mit anderen Calcineurin-Inhibitoren (jedoch nicht unter Voclosporin) umfassen Kopfschmerzen, Übelkeit und Erbrechen, Infektionen, Urtikaria, Lethargie, Veränderungen der Elektrolytspiegel und Erhöhungen von Harnstoff-Stickstoff im Blut sowie der Alaninaminotransferase.

Ein spezielles Gegenmittel zur Voclosporin-Therapie ist nicht verfügbar. Bei einer Überdosierung sind allgemeine unterstützende Maßnahmen und eine symptomatische Behandlung durchzuführen, einschließlich des vorübergehenden Unterbrechens der Behandlung mit Voclosporin und die Untersuchung von Harnstoff-Stickstoff im Blut, Kreatinin im Serum, eGFR und Alaninaminotransferase-spiegel.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, Calcineurin-Inhibitoren, ATC-Code: L04AD03

Wirkmechanismus

Voclosporin ist ein immunsupprimierender Calcineurin-Inhibitor, der Calcineurin dosisabhängig bis zu einer Maximaldosis von 1,0 mg/kg hemmt. Die Aktivierung der Lymphozyten beinhaltet einen Anstieg der intrazellulären Calciumkonzentrationen. Calcineurin ist eine Calcium-Calmodulin-abhängige Phosphatase, deren Aktivität bei der Induktion der Produktion von T-Zell-Lymphokinen und der Proliferation erforderlich ist. Die immunsupprimierende Aktivität führt zur Hemmung der Lymphozytenproliferation, T-Zell-Zytokinproduktion und Expression von T-Zell-aktivierenden Oberflächenantigenen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Kardiale Elektrophysiologie

In einer randomisierten, placebo- und aktiv kontrollierten (400 mg Moxifloxacin) Einzeldosis-Studie mit Parallelgruppen-Design wurde unter Voclosporin im Dosisbereich von 0,5 mg/kg bis 4,5 mg/kg (entspricht dem bis zu 9-fachen der therapeutischen Exposition) eine dosisabhängige, das QT-Intervall verlängernde Wirkung festgestellt. Die dosisabhängige das QT-Intervall verlängernde Wirkung wurde bei maximaler Erhöhung des QT_c-Werts bei verschiedenen Dosierungen 4 bis 6 Stunden nach Dosisgabe beobachtet. Die maximalen mittleren placebobereinigten Veränderungen des QTcF-Intervalls gegenüber dem Ausgangswert nach Voclosporin-Dosen von 0,5 mg/kg, 1,5 mg/kg, 3,0 mg/kg bzw. 4,5 mg/kg waren 6,4 ms, 17,5 ms, 25,7 ms bzw. 34,6 ms.

In einer separaten, randomisierten, placebo-kontrollierten Crossover-Studie mit 31 gesunden Probanden wurde nach 7-tägiger Behandlung mit Voclosporin in Dosen von zweimal täglich 0,3 mg/kg, 0,5 mg/kg und 1,5 mg/kg (entspricht ungefähr dem 6-fachen der therapeutischen Exposition) ein Ausbleiben hoher mittlerer Anstiege (d.h. > 20 ms) beobachtet. Der Mechanis-

mus, der zur in Einzeldosis- und Mehrfachdosis-Studien beobachteten Verlängerung des QT-Intervalls führt, ist nicht bekannt.

Auf Basis der Daten von LN-Patienten, die zweimal täglich 23,7 mg oder 39,5 mg Voclosporin erhielten, zeigte eine Regressionsanalyse der placebokorrigierten Veränderung des QTcF-Intervalls gegenüber dem Ausgangswert eine minimale negative Senkung ($-0,065344$ ms/ng/ml), die sich statistisch nicht von einer Senkung von 0 unterscheidet ($p = 0,1042$).

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Voclosporin wurde in zwei placebokontrollierten, klinischen Studien (AURORA 1 und AURORA-LV) an Patienten mit LN der Klasse III oder IV (allein oder in Kombination mit Klasse V) oder der Klasse V allein untersucht. Alle Patienten erhielten eine Basistherapie mit MMF (2 g/Tag) und Kortikosteroiden (bis insgesamt 1 g intravenöses [i. v.] Methylprednisolon an den Tagen 1 und 2), gefolgt von oralen Kortikosteroiden mit einer Anfangsdosis von 25 mg/Tag (oder 20 mg/Tag bei einem Körpergewicht von < 45 kg), die bis Woche 16 schrittweise auf 2,5 mg/Tag verringert wurde.

Patienten, die die Studie AURORA 1 abgeschlossen hatten, konnten ihre Behandlung in einer 2-jährigen Fortsetzungsstudie (AURORA 2) fortführen.

Phase-3-Studie AURORA 1

Die Studie AURORA 1 war eine prospektive, randomisierte, doppelblinde Phase-3-Studie, in der in einem 52-wöchigen Behandlungszeitraum zweimal täglich 23,7 mg (entspricht einer Dosis von 0,37 mg/kg) Voclosporin ($n = 179$) mit Placebo ($n = 178$) verglichen wurde. Die demografischen Patientenmerkmale in der Studie waren zwischen beiden Behandlungsarmen gut ausgeglichen. Das mittlere Alter betrug 33 Jahre (Bereich: 18 Jahre bis 72 Jahre) und die Mehrheit der Patienten waren Frauen (87,7 %), von denen 81,8 % im gebärfähigen Alter waren.

Die meisten Patienten waren Weiße (36,1 %) oder Asiaten (30,5 %) und ungefähr ein Drittel der Studienpopulation waren Hispano- oder Lateinamerikaner. Das mittlere Gewicht betrug 66,5 kg (Bereich: 36 kg bis 142 kg). Die mediane Zeit seit der Diagnose systemischer Lupus erythematoses (SLE) betrug 5,0 Jahre und die mediane Zeit seit der LN-Diagnose 2,0 Jahre.

Vor Aufnahme in die Studie AURORA 1 war die LN der meisten Patienten (98 %) bereits zuvor behandelt worden, wobei ungefähr 55 % von ihnen zum Zeitpunkt der Voruntersuchung MMF einnahmen. Der Anteil der Patienten mit unbehandelter LN war sehr gering (2 %).

Im Voclosporin-Arm erreichten mehr Patienten den primären Endpunkt renales Ansprechen als im Placebo-Arm (Tabelle 4).

Siehe Tabelle 4

Der Gesamtanteil der Patienten, die nach 52 Wochen beim Vergleich des Voclosporin-Arms mit dem Placebo-Arm jede Komponente erreichten, die zur Beurteilung des primären Endpunktes untersucht wurde, waren:

- Protein/Kreatinin-Verhältnis im Urin (UPCR) $\leq 0,5$ mg/mg: 45,3 % bzw. 23,0 %
- mit normaler, stabiler Nierenfunktion (definiert als eGFR ≥ 60 ml/min/1,73 m² oder keine bestätigte Senkung der eGFR > 20 % gegenüber Ausgangswert): 82,1 % bzw. 75,8 %
- bei bestehender, anhaltender, niedrig dosierter Steroidgabe (nicht mehr als 10 mg an ≥ 3 aufeinanderfolgenden Tagen oder ≥ 7 Tagen insgesamt in Woche 44 bis 52): 87,2 % bzw. 85,4 %
- erhielten keine Notfallmedikation für LN: 91,1 % bzw. 86,5 %

Im Voclosporin-Arm erreichten mehr Patienten eine UPCR $\leq 0,5$ mg/mg (64,8 % bzw. 43,8 %) als im Placebo-Arm und die Zeit bis zum Erreichen einer UPCR $\leq 0,5$ mg/mg war unter Voclosporin signifikant kürzer (mediane Zeit: 169 Tage gegenüber 372 Tagen unter Placebo; *Hazard ratio* [HR] 2,02; 95 %-KI: 1,51, 2,70; $p < 0,001$).

Siehe Abbildung 1

Die Zeit bis zur Verringerung der UPCR um 50 % war im Voclosporin-Arm signifikant kürzer als im Placebo-Arm (HR 2,05; 95 %-KI: 1,62, 2,60; $p < 0,001$). Mediane Zeit zur Verringerung der UPCR um 50 % betrug 29 Tage unter Voclosporin und 63 Tage unter Placebo (Abbildung 2).

Siehe Abbildung 2 auf Seite 6

Bei mehr als 80 % der Patienten in der Studie AURORA 1 wurde in Woche 24 eine Verringerung der Dosis oraler Kortikosteroide auf $\leq 2,5$ mg/Tag erreicht und diese Dosis wurde in Woche 52 bei mehr als 75 % der Patienten beibehalten.

Phase-3-Studie AURORA 2

Die Studie AURORA 2 war eine Fortsetzungsstudie zur Einschätzung der Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Voclosporin bei Patienten, die die Behandlung in der Studie AURORA 1 abgeschlossen hatten. Patienten behielten das Behandlungsschema und die Dosis von Voclosporin ($n = 116$) oder Placebo ($n = 100$) wie am Ende von AURORA 1 bei und setzten die Behandlung bis zu 2 Jahre lang fort. Mehr als 85 % der Patienten durchliefen die Studie vollständig (Voclosporin: 87,1 %; Placebo: 85,0 %); 79,3 % der mit Voclosporin behandelten Patienten und 73 % der Patienten, die Placebo erhielten, erhielten zum Studienende hin noch immer die Behandlung.

Der Anteil der Patienten mit renalem Ansprechen im Monat 36 betrug in der Studie AURORA 1 (ITT) 33 % (59/179) in der Voclosporin-Gruppe und 22 % (39/178) in der Placebo-Gruppe bzw. in der Studie AURORA 2 (ITT) 51 % (59/116) in der Voclosporin-Gruppe und 39 % (39/100) in der Placebo-Gruppe.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Lupkynis eine Zurückstellung von der Ver-

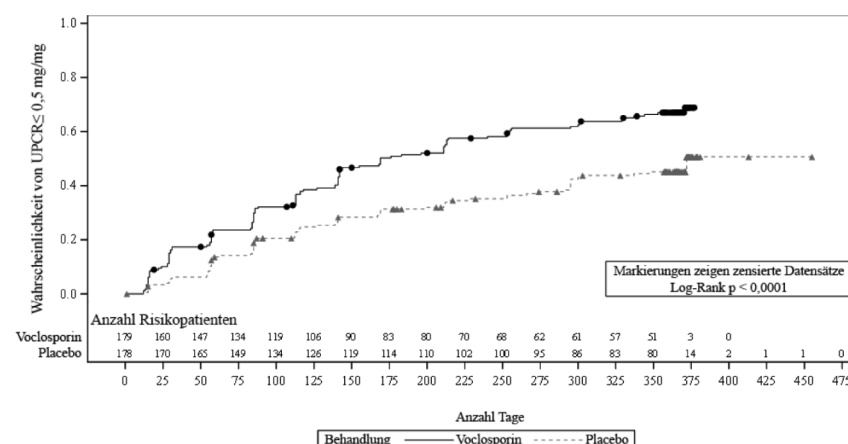
Tabelle 4: AURORA 1 – Zusammenfassung der wichtigen Wirksamkeitsendpunkte

	Voclosporin (n = 179) n (%)	Placebo (n = 178) n (%)	Odds Ratio vs. Placebo (95 %-KI)	p-Wert
Renales Ansprechen in Woche 52	73 (40,8)	40 (22,5)	2,65 (1,64, 4,27)	$< 0,001$
Renales Ansprechen in Woche 24	58 (32,4)	35 (19,7)	2,23 (1,34, 3,72)	$= 0,002$
Partielles renales Ansprechen* in Woche 24	126 (70,4)	89 (50,0)	2,43 (1,56, 3,79)	$< 0,001$
Partielles renales Ansprechen* in Woche 52	125 (69,8)	92 (51,7)	2,26 (1,45, 3,51)	$< 0,001$

* Partielles renales Ansprechen definiert als Reduktion der UPCR um 50 %.

Hinweise: KI = Konfidenzintervall; UPCR = Protein/Kreatinin-Verhältnis im Urin

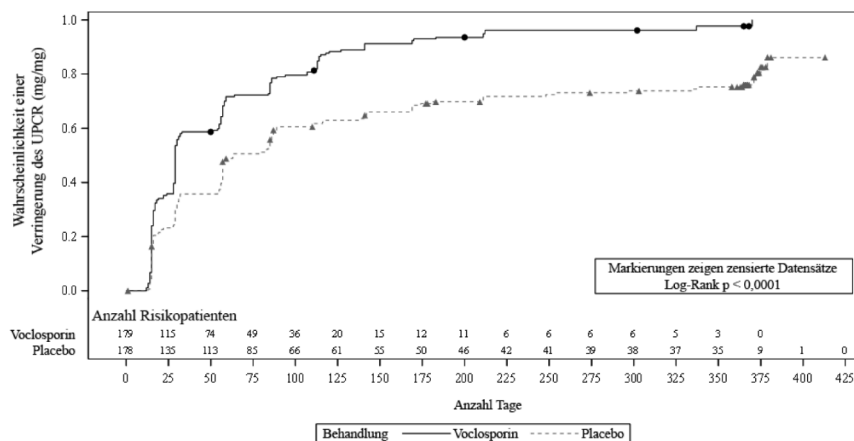
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit (Tage) bis UPCR $\leq 0,5$ mg/mg



Lupkynis 7,9 mg Weichkapseln



Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve der Zeit (Tage) bis zur Verringerung der UPCR um 50 % gegenüber Ausgangswert



pflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei LN gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach der oralen Gabe (zweimal täglich 23,7 mg Voclosporin) beträgt die mediane Zeit zum Erreichen der maximalen Konzentration im Vollblut (C_{max}) 1,5 Stunden (Bereich: 0,75 Stunden bis 2 Stunden). Bei einem Dosierungsschema von zwei Dosen täglich erreicht Voclosporin den *Steady state* nach 6 Tagen, und im Vergleich zu einer Einzeldosis wird Voclosporin um etwa das 2-Fache angereichert. Im *Steady state* betrugen die mittlere C_{max} von Voclosporin im Vollblut 120 ng/ml (32 % Variationskoeffizient) und die Talspiegel vor Dosisgabe 15,0 ng/ml (49 % Variationskoeffizient). *In-vitro*-Daten geben keine eindeutige Auskunft darüber, ob Voclosporin ein Substrat der Effluxtransporter P-gp oder BCRP ist. Klinisch relevante Auswirkungen von P-gp-/BCRP-Hemmern sind jedoch nicht zu erwarten.

Die gleichzeitige Anwendung von Voclosporin mit Nahrung verringert sowohl Resorptionsrate als auch -ausmaß. C_{max} und AUC von Voclosporin wurden bei Einnahme mit einer fettreichen Mahlzeit um 53 % bzw. 25 % verringert, während sie bei einer fettarmen Mahlzeit um 29 % bzw. 15 % verringert wurden. Diese Änderungen wurden nicht als klinisch bedeutsam angesehen. Voclosporin kann daher zu einer Mahlzeit oder unabhängig davon eingenommen werden.

Verteilung

Voclosporin wird zu 97 % an Plasmaproteine gebunden. Voclosporin verteilt sich in hohem Maße in den roten Blutzellen und die Verteilung zwischen Vollblut und Plasma ist konzentrations- und temperaturabhängig. Eine pharmakokinetische Populationsanalyse ergab bei Patienten ein scheinbares Verteilungsvolumen (V_{ss}/F) von 2 154 l.

Biotransformation

Voclosporin wird in hohem Maße in oxidative Metaboliten metabolisiert, vornehmlich durch CYP3A4. Nach einer Einzeldosis von [^{14}C]-Voclosporin ist Voclosporin die haupt-

sächlich zirkulierende Komponente. Ein Hauptmetabolit wurde im humanen Vollblut festgestellt und stellte 16,7 % der Gesamtexposition dar. Es ist nicht zu erwarten, dass der Hauptmetabolit zur pharmakologischen Aktivität von Voclosporin beiträgt, da dessen Wirkstärke in einem Lymphozyten-Proliferationsassay achtmal geringer ausfiel und er zu einer niedrigeren Exposition führt als Voclosporin.

Elimination

Die mittlere scheinbare Clearance im *Steady state* (CL_{ss}/F) nach Gabe von zweimal täglich 23,7 mg Voclosporin beträgt 63,6 l/h (37,5 % Variationskoeffizient). Die mittlere terminale Halbwertszeit ($t_{1/2}$) im *Steady state* beträgt ungefähr 30 Stunden (Bereich: 24,9 Stunden bis 36,5 Stunden).

Nach oraler Gabe einer Einzeldosis von 70 mg [^{14}C]-Voclosporin wurden 94,8 % der Radioaktivität 168 Stunden nach Dosisgabe wiedergefunden: 92,7 % wurden in den Fäzes (einschließlich 5 % als unverändertes Voclosporin) und 2,1 % im Urin (einschließlich 0,25 % als unverändertes Voclosporin) wiedergefunden.

Linearität/Nicht-Linearität

Bei gesunden Freiwilligen wurde am unteren Ende des untersuchten Dosisbereichs (zweimal täglich 0,25 mg/kg bis 1,5 mg/kg) eine Nicht-Linearität zwischen Dosis und Exposition beobachtet, was einen relativ geringen Effekt auf die Pharmakokinetik hatte. Der Faktor der Dosisproportionalität lag stets unterhalb 1,5. Diese Nicht-Linearität wurde nicht im Dosisbereich, der bei LN-Patienten untersucht wurde, festgestellt.

Pharmakokinetik bei besonderen Patientengruppen

Nierenfunktionsstörung

In klinischen Studien wurde die Nierenfunktion anhand der eGFR überwacht und die Dosierung wurde anhand eines vordefinierten Prüfplans zur Dosisanpassung angepasst. In die Studie eingeschlossene LN-Patienten wiesen zu Beginn eine eGFR > 45 ml/min/1,73 m² auf. Dosisanpassungen sind anhand der in Tabelle 1 zusammengefassten Empfehlungen vorzunehmen.

Eine spezifische Studie zur Nierenfunktionsstörung ergab, dass nach Einzel- und Mehrfachdosen von Voclosporin bei Freiwilligen mit leichter (Kreatinin-Clearance [CL_{Cr}] 60 ml/min bis 89 ml/min, geschätzt anhand Cockcroft-Gault-Formel) und mittelschwerer (CL_{Cr} 30 ml/min bis 59 ml/min) Nierenfunktionsstörung C_{max} und AUC vergleichbar waren mit denen bei Freiwilligen mit normaler Nierenfunktion ($CL_{Cr} \geq 90$ ml/min). Nach einer Einzeldosis Voclosporin bei Freiwilligen mit schwerer Nierenfunktionsstörung ($CL_{Cr} < 30$ ml/min) erhöhten sich die Werte von C_{max} und AUC um das 1,5-Fache bzw. 1,7-Fache. Die Auswirkung einer terminalen Nierenenerkrankung (ESRD) mit oder ohne Hämodialyse auf die Pharmakokinetik von Voclosporin ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 4.2).

Leberfunktionsstörung

Eine spezifische Studie zur Leberfunktionsstörung verglich die systemische Exposition gegenüber Voclosporin bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A bzw. B) mit gesunden Kontrollpersonen mit normaler Leberfunktion. Bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Leberfunktionsstörung erhöhten sich C_{max} und AUC₀₋₄₈ von Voclosporin um das 1,5-Fache bzw. um ungefähr das 2-Fache (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) wurde Voclosporin nicht untersucht und seine Anwendung bei diesen Patienten wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Alter, Geschlecht, Ethnie und Körpergewicht

Eine pharmakokinetische Populationsanalyse, die die Auswirkungen von Alter, Geschlecht, Ethnie und Körpergewicht untersuchte, zeigte keinen klinisch signifikanten Einfluss dieser Kovariaten auf die Voclosporin-Exposition.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Folgende Nebenwirkungen wurden nicht in klinischen Studien beobachtet, traten aber bei Tieren nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auf und sind als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten:

Tierexperimentelle Studien mit wiederholter Gabe haben neurohistologische Befunde in Form von Gliose und perivaskulären Infiltraten im Gehirn und Rückenmark bei Ratten, jedoch nicht bei Hunden oder Affen, gezeigt. Diese Befunde zeigten sich nicht bei Dosen, die ungefähr dem 0,3-Fachen der maximal empfohlenen Dosis beim Menschen (*maximum recommended human dose*, MRHD) von zweimal täglich 23,7 mg Voclosporin, bezogen auf Arzneimittel-Exposition (AUC), entsprachen.

In einer 39-wöchigen Studie zur oralen Toxikologie mit Javaneraffen traten maligne Lymphome bei einer Dosis von 150 mg/kg/Tag auf (ungefähr das 4-Fache bzw. 7-Fache der MRHD bezogen auf Arzneimittel-Exposition [AUC] bei männlichen bzw. weiblichen Tieren). Bei dieser Dosis zeigten die Affen ein hohes Ausmaß an Immunsuppression in Form einer maximalen Hemmung von Calcineurin (E_{max}) um mehr als 80 %. Die Dosis, bei der keine schädigende Wirkung beob-

achtet wird (*no-observed-adverse-effect level*, NOAEL), lag bei diesem Befund bei 75 mg/kg/Tag (ungefähr das 4-Fache der MRHD bezogen auf Arzneimittel-Exposition [AUC] bei männlichen bzw. weiblichen Tieren).

In konventionellen Genotoxizitätsstudien wurden keine mutagenen oder genotoxischen Wirkungen von Voclosporin beobachtet.

In einer 2-jährigen Kanzerogenitätsstudie mit oralem Voclosporin an Mäusen wurde unter der höchsten getesteten Dosis (30 mg/kg/Tag; ungefähr das 7,5-Fache der MRHD bezogen auf Arzneimittel-Exposition [AUC]) ein Anstieg der Inzidenz von malignen Lymphomen beobachtet. Dieses Ergebnis wird als sekundäre Folge der durch Voclosporin verursachten Immunsuppression angesehen. Der NOAEL betrug 10 mg/kg/Tag (ungefähr das 1-Fache der MRHD bezogen auf Arzneimittel-Exposition [AUC]).

In einer Studie zur Zeugungsfähigkeit von Ratten wurden bei einer 50:50-Mischung aus Voclosporin und dessen cis-Isomer bei einer Dosis von 25 mg/kg/Tag Verringerungen beim Gewicht der männlichen Fortpflanzungsorgane festgestellt, einschließlich Nebenhodenschwanz, Nebenhoden, Samenbläschen, Prostata und Hoden. Der NOAEL lag bei diesen Befunden bei 10 mg/kg/Tag (ungefähr das 5-Fache der MRHD bezogen auf Arzneimittel-Exposition [AUC]). Paarungsverhalten und Fortpflanzungsparameter, Spermienmotilität, -anzahl und -dichte, Anzahl der Brunstzyklen innerhalb von 14 Tagen und Kaiserschnitt-Parameter waren nicht beeinflusst. Eine Abnahme des Gewichts von Prostata und Hoden wurde auch in den 13-wöchigen und 26-wöchigen Toxizitätsstudien bei wiederholter Gabe einer 50:50-Mischung aus Voclosporin und dessen cis-Isomer in oralen Dosen von 25 mg/kg/Tag bzw. 10 mg/kg/Tag (oder dem 18-Fachen bzw. 7-Fachen der MRHD bezogen auf Arzneimittel-Exposition [AUC]) beobachtet. In der 26-wöchigen Studie mit wiederholter Gabe lag der NOAEL bei diesen Effekten bei 2,5 mg/kg/Tag (ungefähr das 1-Fache der MRHD bezogen auf Arzneimittel-Exposition [AUC]).

Studien zur embryo-fetalen Entwicklung wurden mit der 50:50-Mischung aus Voclosporin und dessen cis-Isomer sowohl bei Ratten als auch Kaninchen und mit Voclosporin bei Kaninchen durchgeführt. Eine embryo-fetale Toxizität wurden nur bei Dosen beobachtet, die auch maternal toxische Wirkungen zeigten (Dosen, die bei Ratten bzw. Kaninchen ungefähr dem 15-Fachen bzw. 1-Fachen der MRHD, bezogen auf Arzneimittel-Exposition [AUC], entsprachen). Die maternalen Auswirkungen beinhalteten Änderungen beim Körpergewicht und/oder geschwollene Milchdrüsen, während die fetalen Auswirkungen in einer leichten Verringerung des Körpergewichts und damit verbundenen skelettalen Entwicklungsvariationen bestanden. In den Studien wurden keine Fehlbildungen beobachtet. Der NOAEL lag bei Ratten bei 10 mg/kg/Tag bzw. bei Kaninchen bei 1 mg/kg/Tag (ungefähr das 7-Fache bzw. 0,01-Fache der MRHD be-

zogen auf Arzneimittel-Exposition [AUC] bei Ratten bzw. Kaninchen).

In einer prä- und postnatalen Entwicklungsstudie mit Ratten verzögerte eine maternale Toxizität, die bei einer Dosis von 25 mg/kg/Tag einer 50:50-Mischung aus Voclosporin und dessen cis-Isomer (ungefähr das 17-Fache der MRHD bezogen auf Arzneimittel-Exposition [AUC]) auftrat, den Geburtsvorgang (Dystokie), was zu einer Verringerung der mittleren Gesamtzahl der geborenen Jungtiere und überlebenden Jungtiere pro Wurf führte. Diese Dosis ging einher mit maternaler Toxizität in Form einer verringerten Körpergewichtszunahme. Bei Dosierungen, die ungefähr dem 3-Fachen der MRHD und weniger entsprachen (bezogen auf Arzneimittel-Exposition [AUC] bei maternaler oraler NOAEL-Dosis von 10 mg/kg/Tag), wurden bei Muttertieren oder deren Jungtieren keine Nebenwirkungen beobachtet. Es kam zu keinen Auswirkungen auf die Verhaltens- und körperliche Entwicklung oder das Fortpflanzungsvermögen der männlichen oder weiblichen Jungtiere. Die Dosis, die keine Auswirkung auf Geburt und Überleben der Jungtiere hatte, betrug 10 mg/kg/Tag.

Nach oraler Gabe von [¹⁴C]-Voclosporin an säugende Ratten fand sich die vom Arzneimittel stammende Radioaktivität rasch in der Muttermilch wieder. Wenn ein Arzneimittel in tierischer Muttermilch vorhanden ist, ist es wahrscheinlich, dass es auch in menschlicher Muttermilch vorkommt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Ethanol
Tocofersolan
Polysorbat 40
Mittelkettige Triglyceride

Kapselhülle

Gelatine
Sorbitol
Glycerol
Gereinigtes Wasser
Titandioxid (E 171)
Eisen(III)-oxid (E 172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172)

Verarbeitungshilfsstoffe

(3-*sn*-Phosphatidyl)cholin (Soja)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalblisterpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Weichkapseln sind erhältlich in kaltgeformten Aluminium-Blisterpackungen, deren beschichtete Rückseite und Vorderseite mit Hitze verschweißt sind. Jede Blisterpackung enthält 18 Weichkapseln. Ein Umkarton enthält 180 oder 576 Weichkapseln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/22/1678/001 (180 Weichkapseln)
EU/1/22/1678/002 (576 Weichkapseln)

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
15. September 2022

10. STAND DER INFORMATION

07.2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Otsuka Pharma GmbH
Europa-Allee 52
60327 Frankfurt am Main
Telefon: (069) 170086-0
Telefax: (069) 170086-50

Medical Information
Telefon: 0800-72 39 812
E-Mail: Otsuka.medinfo@otsuka.de

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt