

ANNEXE I
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lupkynis 7,9 mg, capsules molles

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque capsule molle contient 7,9 mg de voclosporine.

Excipients à effet notoire

Chaque capsule molle contient 21,6 mg d'éthanol et 28,7 mg de sorbitol. Lupkynis peut contenir des traces de lécithine de soja ; voir rubrique 4.4.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Capsule molle (capsule)

Capsules molles ovales de couleur rose/orange mesurant environ 13 mm × 6 mm.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Lupkynis est indiqué, en association avec le mycophénolate mofétil, dans le traitement des patients adultes atteints de glomérulonéphrite lupique active de classe III, IV ou V (y compris de classe mixte III/V ou IV/V).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Lupkynis doit être instauré et supervisé par un médecin qualifié et expérimenté dans le diagnostic et le traitement de la glomérulonéphrite lupique.

Posologie

La dose recommandée est de 23,7 mg (trois capsules molles de 7,9 mg) deux fois par jour.

Il est recommandé que l'administration de Lupkynis soit régulière et ait lieu dans la mesure du possible toutes les 12 heures, avec un minimum de 8 heures entre chaque dose. En cas d'oubli, si le ou la patient(e) s'en aperçoit dans les 4 heures, la dose doit être prise dès que possible ; au-delà de 4 heures, le ou la patient(e) devra prendre la prochaine dose à l'heure normalement prévue. La dose suivante ne doit pas être doublée.

Lupkynis doit être utilisé en association avec le mycophénolate mofétil.

Les médecins doivent évaluer l'efficacité du traitement après au moins 24 semaines et réaliser une analyse appropriée des risques et des bénéfices pour la poursuite du traitement.

Ajustement de la dose en fonction du DFGe

Il est recommandé d'estimer le débit de filtration glomérulaire (DFGe) initial avant de commencer le traitement par la voclosporine pour obtenir une valeur de référence, et d'évaluer le DFGe toutes les deux semaines pendant le premier mois, puis toutes les quatre semaines ensuite.

Des ajustements de la dose sont nécessaires pour les personnes dont il est confirmé (par deux évaluations consécutives en l'espace de 48 heures) que le DFGe est diminué et inférieur à 60 mL/min/1,73 m². Si le DFGe reste \geq 60 mL/min/1,73 m², aucune modification de la dose n'est nécessaire (voir le tableau 1).

Tableau 1 : Ajustements posologiques recommandés en fonction du DFGe

Diminution confirmée du DFGe par rapport à la valeur initiale¹	Recommandation
Réduction \geq 30 %	Arrêter l'administration de la voclosporine. Après rétablissement du DFGe à la valeur initiale, reprendre le traitement à la dose de 7,9 mg (1 capsule) deux fois par jour et augmenter la dose selon la tolérance établie d'après la fonction rénale.
Réduction $>$ 20 % et $<$ 30 %	Réduire la dose de voclosporine de 7,9 mg (1 capsule) deux fois par jour. Réévaluer le DFGe dans un délai de deux semaines ; si la valeur n'est pas revenue à la valeur initiale, réduire de nouveau la dose de 7,9 mg (une capsule) deux fois par jour.
Réduction \leq 20 %	Maintenir la dose actuelle et surveiller.

¹ Si le DFGe reste \geq 60 mL/min/1,73 m², aucune action n'est requise.

Il est recommandé d'évaluer le rétablissement du DFGe dans les deux semaines chez les patients qui ont besoin d'une réduction de dose. Pour les patients chez lesquels la dose a été réduite en raison d'une diminution du DFGe, il convient d'envisager d'augmenter la dose de 7,9 mg deux fois par jour à chaque fois que la mesure du DFGe est \geq 80 % de la valeur initiale, sans toutefois dépasser la dose de départ.

Co-administration avec des inhibiteurs modérés du CYP3A4

Lorsque Lupkynis est co-administré avec des inhibiteurs modérés du cytochrome P450 (CYP)3A4 (p. ex. le vérapamil, le fluconazole, le diltiazem), la dose journalière doit être réduite à 15,8 mg le matin et 7,9 mg le soir (voir rubrique 4.5).

Insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (classe A ou B de Child-Pugh, respectivement), la dose initiale recommandée est de 15,8 mg deux fois par jour. L'effet de la voclosporine chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) n'a pas été évalué et la voclosporine n'est pas recommandée dans cette population de patients (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Insuffisance rénale

Il est recommandé de surveiller attentivement la fonction rénale (voir le tableau 1 et la rubrique 4.4). Des données limitées sont disponibles sur l'utilisation de Lupkynis chez les patients dont le DFGe initial est

compris entre 30 et $< 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$. Il est recommandé de n'utiliser Lupkynis chez ces patients que si le bénéfice escompté l'emporte sur le risque encouru et à une dose initiale de 23,7 mg deux fois par jour.

Lupkynis n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ($\text{DFGe} < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$) et n'est pas recommandé chez ces patients à moins que le bénéfice escompté ne l'emporte sur les risques encourus. Dans ce cas, la dose initiale recommandée est de 15,8 mg deux fois par jour (voir rubrique 5.2).

Personnes âgées

Les données sont limitées chez les patients atteints d'une glomérulonéphrite lupique âgés de plus de 65 ans et il n'existe aucune donnée chez les patients âgés de plus de 75 ans. Lupkynis n'est pas recommandé chez les patients de plus de 75 ans (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Lupkynis chez les enfants et les adolescents âgés de 5 à 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Lupkynis chez les enfants âgés de moins de 5 ans pour une glomérulonéphrite lupique.

Mode d'administration

Voie orale.

Les capsules doivent être avalées entières et peuvent être prises avec ou sans nourriture.

Il est recommandé de ne pas prendre Lupkynis avec du pamplemousse ou du jus de pamplemousse (voir rubrique 4.5).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Co-administration avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p. ex. le kétoconazole, l'itraconazole, la clarithromycine) (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Lymphomes et autres tumeurs malignes

Les immunosuppresseurs augmentent le risque de développer des lymphomes et d'autres tumeurs malignes, notamment cutanées. Il est recommandé de conseiller aux patients d'éviter ou de limiter l'exposition au soleil et aux rayons UV sans protection adaptée.

Infections graves

Les immunosuppresseurs, y compris la voclosporine, peuvent accroître le risque de développer des infections bactériennes, virales, fongiques et à protozoaires, notamment des infections opportunistes qui sont susceptibles d'être graves, voire fatales (voir rubrique 4.8). Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite des infections au cours du traitement par voclosporine. En cas d'infection, les bénéfices liés à la poursuite du traitement par voclosporine devront être évalués au regard des risques encourus.

Toxicité rénale

Comme avec d'autres inhibiteurs de la calcineurine, des effets indésirables d'aggravation aiguë de la fonction rénale ou de diminution du DFGe ont été observés chez les patients traités par voclosporine. Au cours des quatre premières semaines de traitement, des réductions du DFGe dues à des modifications hémodynamiques ont été notées (voir rubrique 4.8). Cela peut être géré par des ajustements de la dose. Une surveillance régulière des valeurs du DFGe est recommandée (voir rubrique 4.2).

Aplasie pure des globules rouges

Des cas d'aplasie pure des globules rouges, ou PRCA (*pure red cell aplasia*), ont été signalés chez des patients traités par un autre inhibiteur de la calcineurine. Tous ces patients présentaient des facteurs de risque pour la PRCA, tels qu'une infection à parvovirus B19, une maladie préexistante ou des traitements concomitants associés à la PRCA. Le mécanisme par lequel les inhibiteurs de la calcineurine provoquent une PRCA n'a pas été identifié. Si un diagnostic de PRCA est posé, un arrêt de Lupkynis doit être envisagé.

Hyperkaliémie

La survenue d'une hyperkaliémie, qui peut être grave et nécessiter un traitement, a été signalée avec des inhibiteurs de la calcineurine, dont la voclosporine (voir rubrique 4.8). L'utilisation concomitante de médicaments qui sont associés à une hyperkaliémie (p. ex. des diurétiques épargneurs de potassium, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine [ECA], des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II [ARA II]) peut accroître le risque d'hyperkaliémie. Il est recommandé de surveiller régulièrement les taux de potassium sérique des patients pendant le traitement.

Hypertension

La voclosporine peut provoquer ou aggraver une hypertension systémique (voir rubrique 4.8). La pression artérielle doit être surveillée toutes les deux semaines pendant le premier mois qui suit l'instauration du traitement par voclosporine et selon la situation clinique par la suite. En cas d'hypertension cliniquement significative, il convient de suivre les recommandations indiquées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Recommandations pour la prise en charge de l'hypertension

Pression artérielle	Recommandation
Pression systolique > 130 et ≤ 165 mmHg et Pression diastolique > 80 et ≤ 105 mmHg	Un traitement antihypertenseur peut être instauré/ajusté.
Pression artérielle > 165/105 mmHg, avec des symptômes d'hypertension	Arrêter l'administration de la voclosporine et instaurer/ajuster un traitement antihypertenseur.

Allongement de l'intervalle QT

L'utilisation de la voclosporine en association avec d'autres médicaments connus pour allonger l'intervalle QTc peut entraîner un allongement de l'intervalle QT cliniquement significatif. Certaines circonstances peuvent augmenter le risque de survenue de torsade de pointes et/ou de mort subite lors de l'utilisation de médicaments qui allongent l'intervalle QTc, parmi lesquelles : la bradycardie, l'hypokaliémie ou l'hypomagnésémie, l'utilisation concomitante d'autres médicaments allongeant l'intervalle QTc, et la présence d'un syndrome du QT long congénital.

Neurotoxicité

Les patients sous traitements immunosuppresseurs, dont la voclosporine, présentent un risque accru de neurotoxicité (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être surveillés pour l'apparition ou l'aggravation de symptômes neurologiques, notamment des convulsions et des tremblements, ou de signes et symptômes évocateurs d'un syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR), et, le cas échéant, une réduction de la dose de voclosporine ou un arrêt du traitement devra être envisagé.

Insuffisance hépatique

La voclosporine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). Par conséquent, son utilisation n'est pas recommandée dans cette population de patients.

Vaccination

Les immunosuppresseurs peuvent altérer la réponse aux vaccins et les vaccinations au cours du traitement par la voclosporine peuvent être moins efficaces. L'utilisation de vaccins vivants atténués doit être évitée.

Utilisation concomitante avec d'autres médicaments

La co-administration de la voclosporine avec des inducteurs modérés ou puissants du CYP3A4 n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

La sécurité et l'efficacité de la voclosporine en association avec le cyclophosphamide n'ont pas été établies.

Excipients

Éthanol

Ce médicament contient 21,6 mg d'alcool (éthanol) par capsule molle. Par conséquent, une dose de 23,7 mg de Lupkynis contient 64,8 mg d'éthanol. La quantité par dose de 23,7 mg de ce médicament équivaut à moins de 2 mL de bière ou 1 mL de vin. La faible quantité d'alcool contenue dans ce médicament n'est pas susceptible d'entraîner d'effet notable.

Sorbitol

Ce médicament contient 28,7 mg de sorbitol par capsule molle. L'effet additif des produits contenant du sorbitol (ou du fructose) qui sont administrés concomitamment et de l'apport alimentaire de sorbitol (ou de fructose) doit être pris en compte. La teneur en sorbitol dans les médicaments à usage oral peut affecter la biodisponibilité d'autres médicaments à usage oral administrés de façon concomitante.

Lécithine de soja (résidu potentiel du processus de fabrication)

Ce médicament peut contenir des traces de lécithine de soja. Les patients ayant déjà présenté des réactions anaphylactiques au soja ou à l'arachide ne doivent pas utiliser ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

La voclosporine est métabolisée par le CYP3A4, et est un inhibiteur de la glycoprotéine P (P-gp) et des polypeptides transporteurs d'anions organiques OATP1B1 et OATP1B3.

Effet possible des autres médicaments sur l'exposition à la voclosporine

La voclosporine est métabolisée par le CYP3A4. L'utilisation concomitante de médicaments ou de préparations à base de plantes qui sont connus pour inhiber ou induire le CYP3A4 est susceptible d'avoir un effet sur le métabolisme de la voclosporine et donc d'en augmenter ou diminuer les taux sanguins.

Inhibiteurs du CYP3A4

L'exposition à la voclosporine a été multipliée par un facteur 18,6 en présence du kétoconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A4, par rapport à la voclosporine administrée seule. La co-administration avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p. ex. le kétoconazole, l'itraconazole, la clarithromycine) est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

L'exposition à la voclosporine a été multipliée par un facteur 2,71 en présence du vérapamil, un inhibiteur modéré du CYP3A4, par rapport à la voclosporine administrée seule. Réduire la dose à 15,8 mg le matin et 7,9 mg le soir lorsque la voclosporine est administrée concomitamment à des inhibiteurs modérés du CYP3A4 (p. ex. le vérapamil, le fluconazole, l'érythromycine, le diltiazem, le pamplemousse et le jus de pamplemousse ; voir rubrique 4.2).

Les inhibiteurs faibles du CYP3A4 sont susceptibles d'augmenter l'exposition à la voclosporine, mais aucune étude n'a été réalisée *in vivo*. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire lorsque la voclosporine est administrée concomitamment à des inhibiteurs faibles du CYP3A4, mais une surveillance supplémentaire du DFGe est recommandée lors de l'instauration d'un traitement par un inhibiteur faible du CYP3A4.

Inducteurs du CYP3A4

L'exposition à la voclosporine a été diminuée de 87 % et sa concentration maximale (C_{\max}) diminuée de 68 % en présence de rifampicine (600 mg une fois par jour pendant 10 jours consécutifs), un puissant inducteur du CYP3A4. L'administration concomitante de doses multiples d'inducteurs modérés du CYP3A4 devrait également entraîner des diminutions cliniquement significatives de l'exposition à la voclosporine.

L'administration concomitante d'inducteurs modérés ou puissants du CYP3A4 (p. ex. la carbamazépine, le phénobarbital, la rifampicine, le millepertuis, l'éfavirenz) avec la voclosporine n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4). Les inducteurs faibles du CYP3A4 sont également susceptibles d'entraîner une diminution de l'exposition à la voclosporine et éventuellement une diminution de son effet, mais la pertinence clinique de ce possible effet n'est pas connue.

Effet possible de la voclosporine sur l'exposition à d'autres médicaments

Substrats de la P-gp

La voclosporine est un inhibiteur de la glycoprotéine P (P-gp). L'administration concomitante de voclosporine et de doses multiples de digoxine a augmenté la C_{\max} et l'aire sous la courbe (ASC) de la digoxine respectivement d'un facteur 1,51 et 1,25. La prudence s'impose en cas de co-administration de voclosporine et de substrats sensibles de la P-gp, en particulier ceux dont l'indice thérapeutique est étroit (p. ex. la digoxine, le dabigatran etexilate, la fexofénadine), et les patients doivent être surveillés tel que décrit dans la notice de chaque produit.

Substrats d'OATP1B1/OATP1B3

La voclosporine est un inhibiteur des transporteurs OATP1B1 et OATP1B3. Dans une étude clinique, l'administration concomitante d'une dose unique de 40 mg de simvastatine et de 23,7 mg de voclosporine deux fois par jour a augmenté la C_{\max} et l'ASC de la simvastatine acide, le métabolite actif de la

simvastatine (un substrat sensible de l'OATP1B1/OATP1B3), d'un facteur 3,1 et 1,8 respectivement. Dans la même étude, il n'y a pas eu d'effet sur l'exposition à la molécule-mère simvastatine (qui est également un substrat de la protéine BCRP [*Breast Cancer Resistance Protein*]) tel que démontré par l'ASC, mais sa C_{max} a augmenté d'un facteur 1,6, ce qui pourrait être potentiellement dû à une interaction entre la BCRP intestinale et la voclosporine. La survenue d'évènements indésirables tels qu'une myopathie et une rhabdomyolyse doit être surveillée chez les patients lorsque des substrats des transporteurs OATP1B1/OATP1B3 (p. ex. la simvastatine, l'atorvastatine, la pravastatine et la rosuvastatine) sont utilisés simultanément à la voclosporine.

Substrats de la BCRP

La voclosporine inhibe la BCRP *in vitro*. Une inhibition cliniquement significative de la BCRP intestinale ne peut pas être exclue et la voclosporine pourrait augmenter la concentration de ses substrats *in vivo*. Il convient de surveiller l'utilisation des substrats de la BCRP (p. ex. la rosuvastatine) s'ils sont utilisés en concomitance avec la voclosporine car de petites variations de concentration peuvent entraîner une grave toxicité.

MMF

L'administration concomitante de voclosporine et de mycophénolate mofétil (MMF) n'a pas eu d'effet cliniquement significatif sur les concentrations plasmatiques de l'acide mycophénolique (MPA).

Substrats du CYP3A4

Des administrations multiples de voclosporine par voie orale (0,4 mg/kg deux fois par jour) n'ont pas eu d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du midazolam, un substrat sensible du CYP3A4.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées (moins de 300 grossesses) sur l'utilisation de voclosporine chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Lupkynis n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

On ne sait pas si la voclosporine/métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de voclosporine/métabolites dans le lait (voir rubrique 5.3). Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec Lupkynis en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur l'effet de la voclosporine sur la fertilité humaine. Dans les études effectuées chez l'animal, des changements liés à la voclosporine ont été observés au niveau de l'appareil reproducteur mâle (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Lupkynis n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors de l'utilisation de voclosporine sont la diminution du DFGe (26,2 %) et l'hypertension (19,1 %).

Les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés lors de l'utilisation de voclosporine ont été les infections (10,1 %), l'insuffisance rénale aiguë (3 %) et l'hypertension (1,9 %).

Au cours des 4 premières semaines de traitement avec la voclosporine, des diminutions du DFGe dues à des modifications hémodynamiques surviennent fréquemment, puis se stabilisent, même si le traitement est poursuivi (voir rubrique 4.4).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables qui sont survenus chez les patients atteints de glomérulonéphrite lupique recevant la dose recommandée de voclosporine pendant une durée médiane de 1 an au cours de deux études cliniques contrôlées contre placebo sont résumés dans le tableau 3.

Tous les effets indésirables sont répertoriés par classe de systèmes d'organes (SOC) et par fréquence : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 3 : Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent
Infections et infestations	Infection des voies aériennes supérieures ¹	Grippe Zona Gastroentérite Infection des voies urinaires
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anémie	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hyperkaliémie Appétit diminué
Affections du système nerveux	Céphalée	Convulsion Tremblement

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent
Affections vasculaires	Hypertension ²	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux	
Affections gastro-intestinales	Diarrhée Douleur abdominale ³	Nausée Hyperplasie gingivale ⁴ Dyspepsie
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Alopécie Hypertrichose ⁵
Affections du rein et des voies urinaires	Débit de filtration glomérulaire diminué ^{6,7}	Maladie rénale aiguë ⁶ Insuffisance rénale aiguë ⁶

¹ Inclut les termes préférentiels suivants : infection virale des voies aériennes supérieures et infection bactérienne des voies aériennes supérieures

² Inclut les termes préférentiels suivants : pression artérielle augmentée, pression artérielle diastolique augmentée, hypertension diastolique

³ Inclut les termes préférentiels suivants : douleur abdominale haute, gêne abdominale

⁴ Inclut les termes préférentiels suivants : gingivite, saignement gingival, hypertrophie gingivale, gonflement gingival

⁵ Inclut les termes préférentiels suivants : hypertrichose, hirsutisme

⁶ Inclut le terme préférentiel suivant : atteinte de la fonction rénale

⁷ Inclut le terme préférentiel suivant : créatinine sanguine augmentée

Description de certains effets indésirables

Infections

L'incidence globale des infections était de 62,2 % dans le groupe voclosporine et de 54,9 % dans le groupe placebo. Les infections qui sont survenues chez au moins 5 % des patients recevant la voclosporine à une fréquence d'au moins 1 % de plus que chez les patients recevant le placebo étaient l'infection des voies urinaires, l'infection virale des voies aériennes supérieures, le zona et la gastroentérite. Les infections étaient graves chez 10,1 % des patients dans le groupe voclosporine et chez 10,2 % dans le groupe placebo ; les plus fréquentes étaient la pneumonie (voclosporine : 4,1 % ; placebo : 3,8 %), la gastroentérite (voclosporine : 1,5 % ; placebo : 0,4 %) et l'infection des voies urinaires (voclosporine : 1,1 % ; placebo : 0,4 %). Des infections opportunistes graves se sont produites chez 1,1 % des patients recevant la voclosporine et 0,8 % des patients recevant le placebo. Des infections d'évolution fatale sont survenues chez 0,7 % des patients recevant la voclosporine et chez 0,8 % des patients recevant le placebo (voir rubrique 4.4).

Toxicité rénale

Les effets indésirables évocateurs d'une toxicité rénale qui se sont produits à une fréquence plus élevée (≥ 1 %) dans le groupe voclosporine que dans le groupe placebo étaient la diminution du DFGe (26,2 % vs. 9,4 %), l'altération de la fonction rénale (5,6 % vs. 2,6 %), l'insuffisance rénale aiguë (3,4 % vs. 0,8 %) et l'hyperkaliémie (1,9 % vs. 0,8 %). Des effets indésirables graves ont été signalés chez 5,2 % des patients sous voclosporine et 3,4 % des patients sous placebo.

Les effets indésirables ayant le plus fréquemment conduit à une modification de la dose (réduction de la dose ou arrêt temporaire du traitement) ont été la diminution du DFGe (voclosporine : 23,6 % ; placebo : 6,8 %), l'altération de la fonction rénale (voclosporine : 3,0 % ; placebo : 0,8 %) et l'insuffisance rénale aiguë (voclosporine : 0,7 % ; placebo : 0,0 %). Les effets indésirables ayant le plus fréquemment conduit à un arrêt définitif du médicament ont été la diminution du DFGe (voclosporine : 3,7 % ; placebo : 1,9 %) et l'altération de la fonction rénale (voclosporine : 1,9 % ; placebo : 1,5 %). Après diminution du DFGe, le délai médian de rétablissement était de 49 jours pour les patients sous voclosporine qui ont présenté

une diminution du DFGe ≥ 20 %. De manière similaire, pour les patients sous voclosporine ayant présenté une diminution du DFGe ≥ 30 %, le délai médian de rétablissement était de 102 jours.

Hypertension

Une hypertension a été rapportée chez 19,1 % des patients recevant la voclosporine et 8,6 % des patients recevant le placebo. L'incidence de l'hypertension était la plus élevée au cours des 4 premières semaines du traitement par la voclosporine, puis elle a diminué. L'hypertension était sévère chez 1,1 % des patients sous voclosporine et 0,8 % des patients sous placebo. Une hypertension grave est survenue chez 1,9 % des patients sous voclosporine et 0,4 % des patients sous placebo.

Exposition à long terme (jusqu'à 36 mois)

Le profil des effets indésirables associés à la poursuite du traitement (allant de 12 à 36 mois) s'est montré similaire à celui observé au cours de la première année de traitement ; toutefois, pour la grande majorité des événements, l'incidence était moins importante dans les années qui ont suivi. L'incidence globale des infections était de 49,1 % dans le groupe voclosporine et de 43,0 % dans le groupe placebo. Les infections survenues chez au moins 5 % des patients recevant la voclosporine à une fréquence d'au moins 1 % de plus que chez les patients recevant le placebo étaient l'infection des voies urinaires, l'infection des voies aériennes supérieures, l'infection virale des voies aériennes supérieures et la gastroentérite. Les infections étaient graves chez 6,9 % des patients sous voclosporine et 8,0 % des patients sous placebo ; les plus fréquentes étaient l'infection à coronavirus (voclosporine : 1,7 % ; placebo : 5,0 %) et la pneumonie virale (voclosporine : 1,7 % ; placebo : 0,0 %). Les effets indésirables évocateurs d'une toxicité rénale qui se sont produits à une fréquence plus élevée dans le groupe voclosporine que dans le groupe placebo étaient la diminution du DFGe (10,3 % vs. 5,0 %) et l'altération de la fonction rénale (3,4 % vs. 2,0 %). Une hypertension a été rapportée chez 8,6 % des patients sous voclosporine et 7,0 % des patients sous placebo.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Des cas de surdosage accidentel ont été rapportés avec la voclosporine ; tremblement et tachycardie faisaient partie des symptômes associés. Dans une étude d'interaction menée chez des volontaires en bonne santé, l'administration concomitante de kétoconazole et de voclosporine a multiplié l'exposition à la voclosporine par un facteur 18,6, et des augmentations de la créatinine sérique, des diminutions du magnésium sérique et des augmentations de la pression artérielle ont été observées. Les symptômes d'un surdosage avec d'autres inhibiteurs de la calcineurine (mais qui n'ont pas été observés avec la voclosporine) comprennent : céphalée, nausée et vomissement, infections, urticaire, léthargie, modifications des taux d'électrolytes et augmentation de l'azote uréique sanguin et de l'alanine aminotransférase.

Aucun antidote spécifique au traitement par voclosporine n'est disponible. En cas de surdosage, des mesures générales de soutien et un traitement symptomatique doivent être mis en place et inclure notamment l'arrêt temporaire du traitement par voclosporine, et l'évaluation de l'azote uréique sanguin, de la créatinine sérique, du DFGe et de l'alanine aminotransférase.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, inhibiteurs de la calcineurine, Code ATC : L04AD03

Mécanisme d'action

La voclosporine est un immunosuppresseur inhibiteur de la calcineurine dont l'action est dose-dépendante jusqu'à une dose maximale de 1,0 mg/kg. L'activation des lymphocytes est associée à une augmentation des concentrations intracellulaires de calcium. La calcineurine est une phosphatase dépendante du complexe calcium/calmoduline, son activité est nécessaire pour induire la production de lymphokine par les lymphocytes T et la prolifération des lymphocytes T. L'activité immunosuppressive entraîne l'inhibition de la prolifération des lymphocytes, de la production de cytokines par les lymphocytes T et de l'expression d'antigènes de surface nécessaires à l'activation des lymphocytes T.

Effets pharmacodynamiques

Électrophysiologie cardiaque

Dans une étude à dose unique, randomisée, en groupes parallèles, contrôlée contre placebo et contre médicament actif (moxifloxacine 400 mg), un allongement de l'intervalle QT dose-dépendant a été détecté avec la voclosporine dans l'intervalle de doses allant de 0,5 mg/kg à 4,5 mg/kg (jusqu'à 9 fois l'exposition thérapeutique). Pour les différents niveaux de dose, l'effet d'allongement maximal de l'intervalle QT dose-dépendant a été observé entre 4 heures et 6 heures après l'administration de la dose. Les variations maximales moyennes de l'intervalle QTcF par rapport à la valeur initiale et ajustées sur le placebo après l'administration d'une dose de voclosporine de 0,5 mg/kg, 1,5 mg/kg, 3,0 mg/kg et 4,5 mg/kg étaient respectivement de 6,4 msec, 17,5 msec, 25,7 msec et 34,6 msec.

Dans une étude croisée distincte, randomisée, contrôlée contre placebo, menée chez 31 patients en bonne santé, il n'a pas été observé d'augmentation moyenne importante (c.-à-d. > 20 msec) après 7 jours de traitement par la voclosporine à 0,3 mg/kg, 0,5 mg/kg et 1,5 mg/kg deux fois par jour (correspondant approximativement à 6 fois l'exposition thérapeutique). Le mécanisme à l'origine de l'effet d'allongement de l'intervalle QT observé dans l'étude à dose unique et dans l'étude à doses multiples n'est pas connu.

D'après les données recueillies chez les patients atteints de glomérulonéphrite lupique recevant 23,7 mg ou 39,5 mg de voclosporine deux fois par jour, une analyse de régression de la variation de l'intervalle QTcF par rapport aux valeurs initiales corrigée sur le placebo a donné une pente négative minimale (-0,065344 msec/ng/mL), la différence par rapport à une pente de 0 n'étant pas statistiquement significative ($p = 0,1042$).

Efficacité et sécurité cliniques

La sécurité et l'efficacité de la voclosporine ont été étudiées dans deux essais cliniques contrôlés contre placebo (AURORA 1 et AURA-LV) chez des patients atteints de glomérulonéphrite lupique de classe III ou IV (seules ou combinées à la classe V), ou de classe V pure. Tous les patients recevaient un traitement de fond par MMF (2 g/jour) et corticostéroïdes (jusqu'à un total de 1 g de méthylprednisolone par voie intraveineuse [IV] les jours 1 et 2, puis une dose initiale de corticostéroïdes oraux de 25 mg/jour [ou 20 mg/jour en cas de poids corporel < 45 kg] qui était progressivement diminuée jusqu'à 2,5 mg/jour à l'issue de la semaine 16).

Les patients ayant terminé l'étude AURORA 1 avaient la possibilité d'intégrer une étude d'extension de 2 ans (AURORA 2).

Étude AURORA 1 de phase 3

L'étude AURORA 1 était une étude prospective de phase 3, randomisée, menée en double aveugle comparant l'administration de 23,7 mg de voclosporine (correspondant à une dose de 0,37 mg/kg) deux fois par jour (n = 179) à un placebo (n = 178) sur une période de traitement de 52 semaines. Les caractéristiques démographiques des patients de l'étude étaient bien équilibrées entre les deux bras de traitement. L'âge moyen était de 33 ans (intervalle : 18 à 72 ans) et la majorité des patients étaient des femmes (87,7 %), parmi lesquelles 81,8 % étaient en âge de procréer.

La plupart des patients étaient caucasiens (36,1 %) ou asiatiques (30,5 %), et à peu près un tiers de la population de l'étude était hispanique ou latino-américaine. Le poids moyen était de 66,5 kg (intervalle : 36 à 142 kg). Le délai médian depuis le diagnostic de lupus érythémateux systémique était de 5,0 ans et le délai médian depuis le diagnostic de glomérulonéphrite lupique était de 2,0 ans.

Avant d'entrer dans l'étude AURORA 1, la plupart des patients (98 %) avaient déjà reçu un traitement pour la glomérulonéphrite lupique et environ 55 % des patients prenaient du MMF au moment de la sélection. La proportion de patients n'ayant jamais pris aucun traitement contre la glomérulonéphrite lupique était très faible (2 %).

Par rapport au bras placebo, davantage de patients du bras voclosporine ont atteint le critère d'évaluation primaire de réponse rénale (tableau 4).

Tableau 4 : AURORA 1 – Synthèse des principaux critères d'évaluation de l'efficacité

	Voclosporine (n = 179) n (%)	Placebo (n = 178) n (%)	Odds ratio par rapport au placebo (IC à 95 %)	Valeur de p
Réponse rénale à la semaine 52	73 (40,8)	40 (22,5)	2,65 (1,64-4,27)	< 0,001
Réponse rénale à la semaine 24	58 (32,4)	35 (19,7)	2,23 (1,34-3,72)	= 0,002
Réponse rénale partielle* à la semaine 24	126 (70,4)	89 (50,0)	2,43 (1,56-3,79)	< 0,001
Réponse rénale partielle* à la semaine 52	125 (69,8)	92 (51,7)	2,26 (1,45-3,51)	< 0,001

* Une réponse rénale partielle est définie par une réduction du RPCU de 50 %.

Remarques : IC = intervalle de confiance ; RPCU = rapport protéine/créatine urinaire

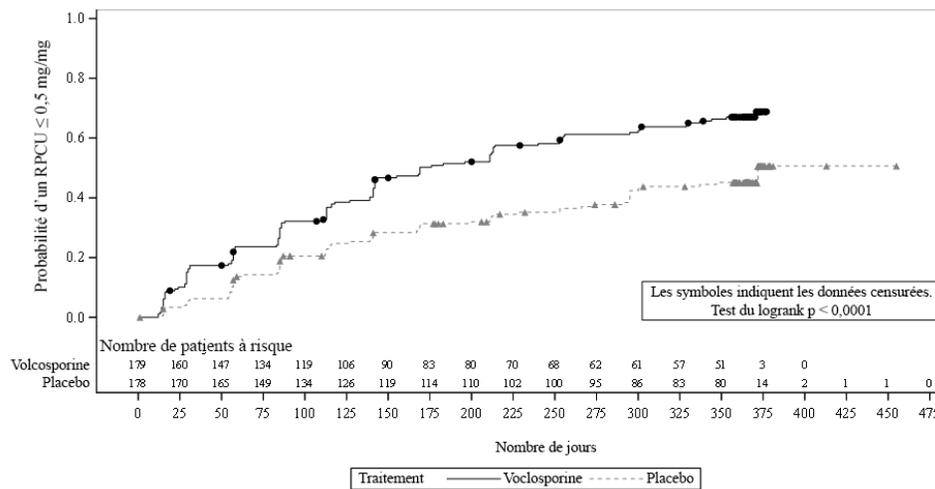
La proportion globale de patients ayant atteint chacune des composantes du critère d'évaluation primaire dans le bras voclosporine par rapport au bras placebo à la semaine 52 était :

- rapport protéine/créatinine urinaire (RPCU) \leq 0,5 mg/mg : 45,3 % vs. 23,0 %
- avec une fonction rénale normale et stable (définie par un DFGe \geq 60 mL/min/1,73 m² ou l'absence confirmée de diminution du DFGe > 20 % par rapport au début de l'étude) : 82,1 % vs. 75,8 %

- en présence de la prise continue de stéroïdes à faible dose (pas plus de 10 mg pendant ≥ 3 jours consécutifs ou pendant ≥ 7 jours au total au cours des semaines 44 à 52) : 87,2 % vs. 85,4 %
- et sans avoir reçu de médicament de secours pour la glomérulonéphrite lupique : 91,1 % vs. 86,5 %

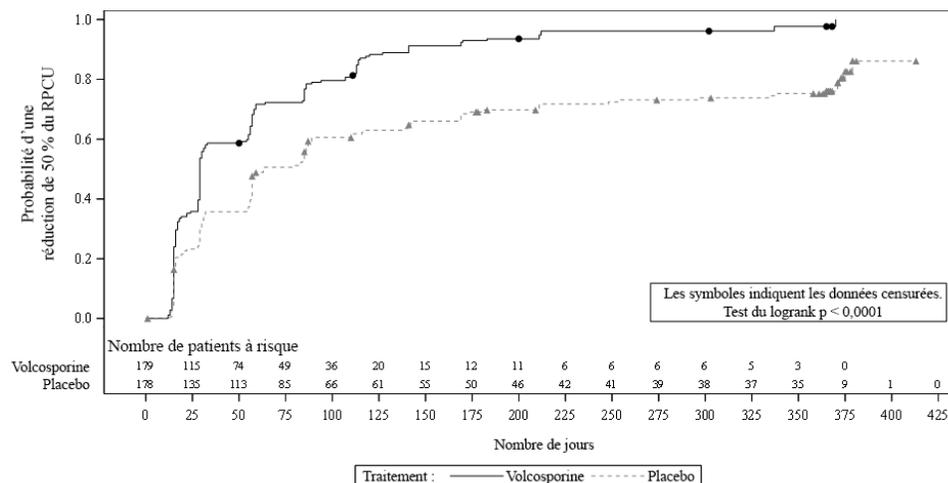
La proportion de patients ayant atteint un RPCU $\leq 0,5$ mg/mg était plus importante dans le bras voclosporine que dans le bras placebo (64,8 % vs. 43,8 %) et le délai d'obtention d'un RPCU $\leq 0,5$ mg/mg était significativement plus court avec le traitement par voclosporine (délai médian : 169 jours vs. 372 jours pour le traitement placebo ; rapport de risque [HR, pour *hazard ratio*] : 2,02 ; IC à 95 % : 1,51-2,70 ; $p < 0,001$).

Figure 1 : Courbe de Kaplan-Meier du délai (jours) d'obtention d'un RPCU $\leq 0,5$ mg/mg



Le délai pour atteindre une réduction de 50 % du RPCU était significativement plus court pour le bras voclosporine que pour le bras placebo (HR : 2,05 ; IC à 95 % : 1,62-2,60 ; $p < 0,001$). Le délai médian d'obtention d'une réduction de 50 % du RPCU était de 29 jours pour la voclosporine contre 63 jours pour le placebo (figure 2).

Figure 2 : Courbe de Kaplan-Meier du délai (jours) d'obtention d'une réduction de 50 % du RPCU par rapport au début de l'étude



Plus de 80 % des patients de l'étude AURORA 1 ont réduit la dose de corticostéroïdes oraux à $\leq 2,5$ mg/jour à la semaine 24 et cette dose était conservée par plus de 75 % des patients à la semaine 52.

Étude AURORA 2 de phase 3

L'étude AURORA 2 était une étude d'extension pour évaluer la sécurité et l'efficacité à long terme de la voclosporine chez les patients ayant suivi le traitement jusqu'à la fin de l'étude AURORA 1. Les patients sont restés sous le même traitement et à la même dose de voclosporine ($n = 116$) ou placebo ($n = 100$) que ce qu'ils prenaient à la fin de l'étude AURORA 1, et ont poursuivi ainsi pendant une durée pouvant aller jusqu'à 2 ans supplémentaires. Plus de 85 % des patients ont terminé l'étude (voclosporine : 87,1 % ; placebo : 85,0 %) ; 79,3 % des patients sous voclosporine et 73,0 % des patients sous placebo prenaient encore le traitement de l'étude à la fin de l'étude.

La proportion de patients ayant présenté une réponse rénale au mois 36 était de 33 % (59/179) dans le groupe voclosporine et de 22 % (39/178) dans le groupe placebo (analyse ITT, AURORA 1), et de 51 % (59/116) dans le groupe voclosporine et de 39 % (39/100) dans le groupe placebo (analyse ITT, AURORA 2).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Lupkynis dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans l'indication de la glomérulonéphrite lupique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après administration orale (23,7 mg de voclosporine deux fois par jour), le délai médian pour atteindre les concentrations maximales dans le sang total (C_{max}) est de 1,5 heure (intervalle : 0,75 heure à 2 heures). Avec un schéma posologique de deux administrations par jour, l'état d'équilibre est atteint au bout de 6 jours et la voclosporine s'accumule approximativement 2 fois plus qu'avec une dose unique. À l'état

d'équilibre, les valeurs moyennes de la C_{\max} dans le sang total et de la C_{\min} juste avant la prise suivante de voclosporine sont de 120 ng/mL (CV : 32 %) et de 15,0 ng/mL (CV : 49 %), respectivement. Les données obtenues *in vitro* pour déterminer si la voclosporine est un substrat des transporteurs d'efflux P-gp ou BCRP ne permettent pas de tirer des conclusions, mais les inhibiteurs de la P-gp/BCRP ne devraient pas avoir d'effets cliniquement significatifs.

L'administration concomitante de voclosporine avec de la nourriture a diminué la vitesse et le taux d'absorption. La C_{\max} et l'ASC de la voclosporine ont été réduites de 53 % et 25 %, respectivement, avec un repas riche en graisses, et de 29 % et 15 % avec un repas pauvre en graisses. Ces variations ne sont pas considérées comme étant significatives sur le plan clinique. Par conséquent, la voclosporine peut être prise avec ou sans nourriture.

Distribution

La voclosporine est liée aux protéines plasmatiques à hauteur de 97 %. La diffusion de la voclosporine dans les globules rouges est particulièrement importante, et sa répartition entre le sang total et le plasma est dépendante de la concentration et de la température. Dans une analyse de pharmacocinétique de population effectuée chez des patients, le volume apparent de distribution (V_{ss}/F) était de 2 154 L.

Biotransformation

Une grande proportion de la voclosporine est métabolisée, principalement par le CYP3A4, pour former des métabolites oxydants. La voclosporine est le principal composant circulant après une dose unique de [^{14}C]-voclosporine. Un métabolite majeur a été observé dans le sang total humain, représentant 16,7 % de l'exposition totale. Le principal métabolite ne devrait pas contribuer à l'activité pharmacologique de la voclosporine car un test de prolifération lymphocytaire a montré qu'il était environ 8 fois moins puissant que la voclosporine et son exposition est moins importante.

Élimination

La clairance apparente moyenne à l'état d'équilibre (CL_{ss}/F) après 23,7 mg de voclosporine deux fois par jour est de 63,6 L/h (CV : 37,5 %). La demi-vie terminale moyenne ($t_{1/2}$) à l'état d'équilibre est d'environ 30 heures (intervalle : 24,9 heures à 36,5 heures).

Après une administration orale unique de 70 mg de [^{14}C]-voclosporine, 94,8 % de la radioactivité a été récupérée 168 heures post-dose : 92,7 % dans les selles (dont 5 % sous forme de voclosporine inchangée) et 2,1 % dans les urines (dont 0,25 % sous forme de voclosporine inchangée).

Linéarité/non-linéarité

Chez des volontaires en bonne santé, une non-linéarité entre la dose et l'exposition a été observée à la limite inférieure de l'intervalle de doses étudié (0,25 mg/kg à 1,5 mg/kg deux fois par jour), ce qui avait un effet relativement mineur sur la pharmacocinétique. Le *dose-proportionality factor* (DPF ; rapport de facteur d'augmentation divisé par le facteur d'augmentation de dose) était toujours inférieur à 1,5. Cette non-linéarité n'a pas été détectée dans l'intervalle de doses qui a été étudié chez les patients atteints de glomérulonéphrite lupique.

Propriétés pharmacocinétiques dans des populations particulières

Insuffisance rénale

Dans les études cliniques, la fonction rénale était surveillée au moyen du DFGe et les doses ont été ajustées en fonction d'un protocole d'ajustement de la dose préalablement défini. Le DFGe initial chez les patients atteints de glomérulonéphrite lupique recrutés était $> 45 \text{ mL/min/1,73 m}^2$. Les ajustements de la posologie doivent suivre les recommandations énoncées dans le tableau 1.

Une étude portant spécifiquement sur l'insuffisance rénale a montré qu'après l'administration de doses uniques et multiples de voclosporine, la C_{max} et l'ASC étaient similaires chez les volontaires présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [CL_{Cr}] comprise entre 60 mL/min et 89 mL/min d'après la formule de Cockcroft Gault) ou modérée (CL_{Cr} comprise entre 30 mL/min et 59 mL/min) par rapport aux volontaires dont la fonction rénale était normale ($\text{CL}_{\text{Cr}} \geq 90 \text{ mL/min}$). Après une dose unique de voclosporine chez des volontaires présentant une insuffisance rénale sévère ($\text{CL}_{\text{Cr}} < 30 \text{ mL/min}$), la C_{max} et l'ASC étaient multipliées par un facteur 1,5 et un facteur 1,7, respectivement. L'effet d'une insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) avec ou sans hémodialyse sur la pharmacocinétique de la voclosporine n'est pas connu (voir rubrique 4.2).

Insuffisance hépatique

Une étude portant spécifiquement sur l'insuffisance hépatique a comparé l'exposition systémique à la voclosporine chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (Child-Pugh A ou B, respectivement) par rapport à des témoins en bonne santé dont la fonction hépatique était normale. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée, la C_{max} et l'ASC₀₋₄₈ de la voclosporine ont été multipliées par un facteur 1,5 et un facteur 2 environ, respectivement (voir rubrique 4.2). La voclosporine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) et son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients (voir rubrique 4.4).

Âge, sexe, origine ethnique et poids corporel

Une analyse de pharmacocinétique de population évaluant les effets de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique et du poids corporel n'a pas mis en évidence d'effet cliniquement significatif de ces covariables sur l'exposition à la voclosporine.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les effets indésirables suivants n'ont pas été observés dans les études cliniques, mais ont été constatés chez des animaux soumis à des niveaux d'exposition semblables à ceux utilisés pour l'homme et pourraient avoir une signification clinique.

Des études à doses répétées effectuées chez l'animal ont mis en évidence des anomalies neurohistologiques de gliose et d'infiltrats périvasculaires dans le cerveau et la moelle épinière chez le rat, mais pas chez le chien ou le singe. Ces résultats n'ont pas été observés à des doses approximativement 0,3 fois la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH) de 23,7 mg de voclosporine deux fois par jour, d'après l'exposition au médicament (ASC).

Dans une étude de toxicologie orale de 39 semaines chez le singe cynomolgus, des lymphomes malins sont apparus à une dose de 150 mg/kg/jour (approximativement 4 fois et 7 fois la DMRH, d'après l'exposition au médicament [ASC], pour les mâles et les femelles, respectivement). À cette dose, les singes ont présenté des niveaux d'immunosuppression élevés, comme l'ont indiqué les taux d'inhibition maximale de la calcineurine (E_{max}) de plus de 80 %. La dose sans effet nocif observable (DSENO)

concernant cet effet était de 75 mg/kg/jour (approximativement 4 fois la DMRH, d'après l'exposition au médicament [ASC], pour les mâles et les femelles).

Aucun effet mutagène ou génotoxique de la voclosporine n'a été observé dans les études conventionnelles de génotoxicité.

Dans une étude de carcinogénicité de 2 ans chez la souris avec la voclosporine administrée par voie orale, une augmentation de l'incidence des lymphomes malins a été observée à la dose testée la plus élevée (30 mg/kg/jour ; soit approximativement 7,5 fois la DMRH d'après l'exposition au médicament [ASC]). Cet effet est considéré comme résultant de l'immunosuppression entraînée par la voclosporine. La DSENO était de 10 mg/kg/jour (approximativement 1 fois la DMRH, d'après l'exposition au médicament [ASC]).

Dans une étude de fertilité menée chez le rat avec un mélange 50:50 de voclosporine et de son isomère cis, une diminution du poids des organes de reproduction mâles, y compris de l'épididyme caudal, de l'épididyme, des vésicules séminales, de la prostate et des testicules, a été relevée à une dose de 25 mg/kg/jour. La DSENO correspondante était de 10 mg/kg/jour (approximativement 5 fois la DMRH, d'après l'exposition au médicament [ASC]). Les paramètres de l'accouplement et de la fertilité, la motilité, le nombre et la densité des spermatozoïdes, le nombre de stades du cycle oestral par période de 14 jours et les paramètres de césarienne n'ont pas été affectés. Une diminution du poids de la prostate et des testicules a également été observée dans les études de toxicité à doses répétées de 13 semaines et de 26 semaines avec le mélange 50:50 de voclosporine et de son isomère cis administré par voie orale à des doses de 25 mg/kg/jour et 10 mg/kg/jour, soit 18 fois et 7 fois la DMRH d'après l'exposition au médicament (ASC). Dans l'étude en administration répétée de 26 semaines, la DSENO correspondante était de 2,5 mg/kg/jour (approximativement 1 fois la DMRH, d'après l'exposition au médicament [ASC]).

Des études de développement embryofœtal ont été menées avec le mélange 50:50 de voclosporine et de son isomère cis à la fois chez le rat et le lapin, et avec la voclosporine chez le lapin. Une toxicité embryofœtale n'a été observée qu'à des doses associées à une toxicité maternelle (doses approximativement 15 fois et 1 fois la DMRH, d'après l'exposition au médicament [ASC], pour le rat et le lapin, respectivement). Les effets maternels comprenaient des variations du poids corporel et/ou un gonflement des glandes mammaires tandis que les effets fœtaux consistaient en une légère réduction du poids corporel et des modifications dans le développement du squelette. Ces études n'ont mis en évidence aucun effet malformatif. Les DSENO étaient de 10 mg/kg/jour chez le rat et de 1 mg/kg/jour chez le lapin (approximativement 7 fois et 0,01 fois la DMRH, d'après l'exposition au médicament [ASC], pour le rat et le lapin, respectivement).

Dans une étude développement pré- et post-natal chez le rat, la toxicité maternelle observée à une dose de 25 mg/kg/jour avec le mélange 50:50 de voclosporine et de son isomère cis (approximativement 17 fois la DMRH d'après l'exposition au médicament [ASC]), a retardé la parturition (dystocie), ce qui a entraîné une réduction du nombre moyen de rats mis bas et de rats survivants par portée. La toxicité maternelle qui était associée à cette dose correspondait à une diminution de la prise de poids corporel. Aucun effet indésirable n'a été observé chez les mères ou leur progéniture à des doses correspondant à approximativement 3 fois la DMRH ou moins (d'après l'exposition au médicament [ASC] avec une DSENO maternelle par voie orale de 10 mg/kg/jour). Il n'y a pas eu d'effet sur le développement comportemental et physique, ni sur les performances de reproduction des rats mâles ou femelles. La dose qui n'a pas eu d'effet sur la parturition et la survie de rats était de 10 mg/kg/jour.

Après administration orale de [¹⁴C]-voclosporine à des rates allaitantes, la radioactivité était rapidement distribuée dans le lait. Lorsqu'un médicament est présent dans le lait des animaux, il est probable qu'il sera également dans le lait maternel.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Contenu des capsules

Éthanol

Succinate de d-alpha-tocophérol-polyéthylène glycol (Vitamine E [E307] sous forme de tocofersolan)

Polysorbate 40

Triglycérides à chaîne moyenne

Enveloppe des capsules

Gélatine

Sorbitol

Glycérine

Eau purifiée

Dioxyde de titane (E171)

Oxyde de fer rouge (E172)

Oxyde de fer jaune (E172)

Adjuvants de fabrication

Lécithine de soja

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les capsules molles sont disponibles dans des plaquettes en aluminium formées à froid, recouvertes d'un feuillet de support et d'un opercule qui sont thermoscellés ensemble. Chaque plaquette contient 18 capsules molles. Une boîte contient 180 ou 576 capsules molles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT Amsterdam
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 15 septembre 2022

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lupkynis 7,9 mg, capsules molles
voclosporine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque capsule molle contient 7,9 mg de voclosporine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient de l'alcool (éthanol) et du sorbitol, et peut contenir des traces de lécithine de soja.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Capsule molle
180 capsules molles
576 capsules molles

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Avaler les capsules molles en entier.
Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.
Herikerbergweg 292
1101 CT Amsterdam
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

lupkynis 7,9 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Lupkynis 7,9 mg, capsule
voclosporine

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Otsuka

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Lupkynis 7,9 mg, capsules molles voclosporine

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Lupkynis et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Lupkynis
3. Comment prendre Lupkynis
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Lupkynis
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Lupkynis et dans quels cas est-il utilisé

Lupkynis contient une substance active appelée voclosporine. Il est utilisé pour le traitement des adultes (dès l'âge de 18 ans) atteints de glomérulonéphrite lupique (une inflammation des reins provoquée par le lupus qui est parfois également nommée néphrite lupique).

La substance active de Lupkynis fait partie d'un groupe de médicaments connus sous le nom d'inhibiteurs de la calcineurine : ils peuvent être utilisés pour contrôler la réponse immunitaire de votre organisme (ce sont des immunosuppresseurs). Dans le lupus, le système immunitaire (les défenses naturelles de l'organisme) s'attaque par erreur à des parties de votre propre corps, y compris les reins (c'est la glomérulonéphrite lupique). En réduisant la réponse du système immunitaire, le médicament réduit l'inflammation de vos reins et atténue les symptômes tels que le gonflement des jambes, des chevilles ou des pieds, l'hypertension artérielle et la fatigue, tout en améliorant le fonctionnement des reins.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Lupkynis

Ne prenez jamais Lupkynis

- Si vous êtes allergique à la voclosporine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

- Si vous prenez d'autres médicaments comme des comprimés de kétoconazole (utilisé pour traiter le syndrome de Cushing lorsque l'organisme produit un excès de cortisol), de l'itraconazole ou de la clarithromycine (utilisée pour traiter certaines infections fongiques et bactériennes).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Lupkynis dans les cas suivants :

- si votre atteinte rénale s'aggrave, car la dose que vous prenez devra peut-être être modifiée. Votre médecin examinera régulièrement le bon fonctionnement de vos reins ;
- si vous présentez des facteurs de risque d'aplasie pure des globules rouges (PRCA), une maladie rare dans laquelle la moelle osseuse ne produit pas suffisamment de globules rouges. Ces facteurs de risque sont une ancienne infection par le parvovirus B19 ou des traitements antérieurs susceptibles de provoquer une PRCA ;
- si vous présentez ou développez une hypertension artérielle. Votre médecin vérifiera votre pression artérielle toutes les deux semaines pendant le premier mois, puis régulièrement ensuite. Il ou elle pourra vous prescrire un médicament pour abaisser votre pression artérielle ou vous dire d'arrêter de prendre ce médicament ;
- ce médicament peut augmenter le risque de développer des troubles du système nerveux, tels que maux de tête, tremblements, modifications de la vue, convulsions, confusion ou faiblesse dans un ou plusieurs membre(s). Si vous développez l'un de ces nouveaux symptômes ou présentez une aggravation de symptômes existants, votre médecin pourra envisager d'arrêter ce médicament ou de diminuer la dose que vous prenez (voir rubrique 4) ;
- si vous prévoyez de vous faire vacciner ou si vous vous êtes fait(e) vacciner dans les 30 derniers jours. Ce médicament peut altérer la réponse aux vaccins et les vaccinations au cours du traitement avec ce médicament peuvent être moins efficaces ;
- si, par le passé, vous avez présenté des réactions allergiques soudaines au soja ou à l'arachide qui ont engagé votre pronostic vital (réactions anaphylactiques), ne prenez pas ce médicament.

Ce médicament peut augmenter le taux de potassium dans votre sang, ce qui peut être grave et nécessiter un traitement. Votre médecin vérifiera périodiquement votre taux de potassium pendant le traitement.

Ce médicament n'a pas été étudié chez les patients présentant de graves problèmes hépatiques et n'est donc pas recommandé chez ces patients.

Ce médicament peut influencer l'activité électrique de votre cœur (allongement de l'intervalle QT), ce qui peut entraîner un grave trouble du rythme cardiaque. Les premiers symptômes sont des étourdissements et des évanouissements.

Soleil et rayons UV

Ce médicament peut augmenter le risque de développer certains types de cancer, en particulier de la peau. Vous devez éviter de vous exposer au soleil et aux rayons UV, ou limiter votre exposition en portant des vêtements de protection appropriés et en appliquant fréquemment un écran solaire à indice de protection élevé.

Infections

Ce médicament peut augmenter votre risque de développer des infections, dont certaines peuvent être graves, voire mortelles. Contactez votre médecin si vous présentez des signes d'infection, comme de la fièvre, des frissons ou des maux de gorge. Votre médecin décidera si vous devez arrêter de prendre ce médicament (voir rubrique 4).

Enfants et adolescents

Ne prenez pas ce médicament si vous avez moins de 18 ans car il n'a pas été étudié dans cette tranche d'âge.

Personnes âgées

Ce médicament n'est pas recommandé si vous avez plus de 75 ans car il n'a pas été étudié dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments et Lupkynis

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Informez notamment votre médecin si vous prenez :

- des médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques tels que l'itraconazole et le fluconazole ;
- des médicaments utilisés pour traiter le syndrome de Cushing (lorsque l'organisme produit un excès de cortisol) tels que des comprimés de kétoconazole ;
- des médicaments utilisés pour traiter l'hypertension artérielle ou les problèmes cardiaques tels que la digoxine, le diltiazem et le vérapamil ;
- des médicaments pour prévenir la formation de caillots sanguins tels que le dabigatran étexilate ;
- des médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie tels que la carbamazépine et le phénobarbital ;
- des préparations à base de plantes contenant du millepertuis qui est utilisé pour traiter une dépression légère ;
- des médicaments pour soulager les symptômes qui sont associés à la rhinite allergique saisonnière (rhume des foins), tels que la fexofénadine ;
- des antibiotiques utilisés pour traiter les infections bactériennes, tels que la rifampicine, la clarithromycine et l'érythromycine ;
- des médicaments qui font baisser le cholestérol, tels que la simvastatine, l'atorvastatine, la rosuvastatine et la pravastatine ;
- des médicaments utilisés pour traiter les infections à VIH, tels que l'éfavirenz, un antirétroviral.

Lupkynis avec des aliments et boissons

Ce médicament peut être pris avec ou sans nourriture. Évitez de manger du pamplemousse et de boire du jus de pamplemousse pendant votre traitement car cela pourrait modifier la manière dont le médicament agit.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Ce médicament n'est pas recommandé pendant la grossesse, ni chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Informez votre médecin si vous allaitez votre enfant. On ne sait pas si le médicament peut passer dans le lait maternel et avoir des effets néfastes pour votre enfant. Votre médecin discutera avec vous de ce qu'il est préférable de faire : arrêter votre traitement avec ce médicament pendant que vous allaitez ou arrêter l'allaitement.

Il n'existe pas de données sur l'effet de ce médicament sur la fertilité humaine.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Lupkynis ne devrait pas avoir d'effet sur votre capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Lupkynis contient de l'alcool

Ce médicament contient 21,6 mg d'alcool (éthanol) par capsule. Par conséquent, une dose de 3 capsules de Lupkynis contient 64,8 mg d'éthanol, ce qui équivaut à moins de 2 mL de bière ou 1 mL de vin. La faible quantité d'alcool contenue dans ce médicament n'est pas susceptible d'entraîner d'effet notable.

Lupkynis contient du sorbitol

Ce médicament contient 28,7 mg de sorbitol par capsule.

Lupkynis peut contenir de la lécithine de soja

Ce médicament peut contenir des traces de lécithine de soja. Si vous présentez des réactions anaphylactiques au soja ou à l'arachide, vous ne devez pas utiliser ce médicament.

3. Comment prendre Lupkynis

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose recommandée de Lupkynis est de trois capsules deux fois par jour, par voie orale.

Les capsules doivent être avalées entières et peuvent être prises avec ou sans nourriture.

Prenez vos doses quotidiennes à peu près à la même heure chaque jour, à au moins 8 heures d'intervalle et, dans l'idéal, à des intervalles aussi proches de 12 heures que possible (par exemple à 8h00 le matin et à 20h00 le soir).

Ce médicament doit être utilisé en association avec un autre médicament immunosuppresseur, le mycophénolate mofétil.

Si vous avez pris plus de Lupkynis que vous n'auriez dû

Si vous avez accidentellement pris trop de capsules, contactez immédiatement votre médecin ou le service des urgences de l'hôpital le plus proche. Les symptômes d'un surdosage peuvent comprendre des battements rapides du cœur et des tremblements (une agitation incontrôlée d'une ou plusieurs parties du corps).

Si vous oubliez de prendre Lupkynis

Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que possible dans les 4 heures qui suivent l'oubli de la dose. S'il s'est écoulé plus de 4 heures depuis le moment où vous auriez normalement dû prendre le médicament, sautez cette dose et prenez la prochaine dose à l'heure habituelle. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Lupkynis

N'arrêtez pas votre traitement si votre médecin ne vous a pas dit de le faire.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables suivants sont susceptibles de survenir avec ce médicament :

Effets indésirables graves

Si l'un de ces effets se produit, consultez immédiatement votre médecin : il est possible qu'il ou elle vous dise d'arrêter de prendre ce médicament ou de réduire la dose.

Très fréquent (pouvant toucher plus d'1 personne sur 10)

- Symptômes d'une infection (tels que fièvre, courbatures, sensation de fatigue, toux ou éternuements, nausée, vomissements ou diarrhée)

Fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- Apparition ou aggravation de symptômes au niveau des nerfs ou de problèmes au niveau du cerveau tels que des convulsions

Autres effets indésirables

Très fréquent (pouvant toucher plus d'1 personne sur 10)

- Infection des voies respiratoires supérieures
- Réduction du nombre de globules rouges, ce qui peut vous donner un teint pâle et provoquer une faiblesse ou un essoufflement (anémie)
- Maux de tête
- Augmentation de la pression artérielle
- Toux
- Diarrhée
- Douleur dans l'abdomen (le ventre)
- Altération du fonctionnement de vos reins, ce qui pourrait entraîner une réduction de la quantité d'urine que vous produisez et provoquer une augmentation ou une aggravation du gonflement de vos jambes ou de vos pieds

Fréquent (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- Infections qui peuvent être soit d'origine bactérienne, comme les infections des voies urinaires, soit d'origine virale, comme le zona
- Inflammation de l'estomac et des intestins
- Grippe
- Augmentation des taux de potassium observée dans les analyses de sang
- Diminution de l'appétit
- Tremblements
- Nausées
- Gonflement, saignement et/ou inflammation anormal(e) des gencives
- Indigestion
- Chute des cheveux
- Croissance excessive et/ou anormale des poils sur n'importe quelle partie du corps

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement **via le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Lupkynis

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et la plaquette après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de l'humidité.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Lupkynis

- La substance active est la voclosporine. Chaque capsule molle de Lupkynis contient 7,9 mg de voclosporine.
- Les autres composants sont :
 - Contenu des capsules* : éthanol, vitamine E (E307) sous forme de tocofersolan (succinate de tocophérol-polyéthylène glycol), polysorbate 40 et triglycérides à chaîne moyenne
 - Enveloppe des capsules* : gélatine, sorbitol, glycérine, eau purifiée, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172)
 - Adjuvant de fabrication* : lécithine de soja

Comment se présente Lupkynis et contenu de l'emballage extérieur

Lupkynis 7,9 mg, capsules molles de couleur rose/orange mesurant environ 13 mm × 6 mm conditionnées dans des plaquettes.

Chaque plaquette contient 18 capsules molles. Une boîte contient 180 ou 576 capsules molles.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Otsuka Pharmaceutical Netherlands B.V.

Herikerbergweg 292

1101 CT Amsterdam

Pays-Bas

Fabricant

Millmount Healthcare Limited

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

Irlande

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

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.
Thλ: +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

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.